

Abordagem sobre o monitoramento de novas substâncias psicoativas em águas residuais: uma revisão de literatura

N.C. Gomes ^{a*}, B.S.D. Martinis ^a, A.T. Bruni ^a

^a Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Departamento de Química, Ribeirão Preto, CEP: 14040-901, Brasi.,

*Endereço de e-mail para correspondência: nayna_gomes@hotmail.com. Tel.: +55-16-982252123.

Recebido em 14/03/2025; Revisado em 16/10/2025; Aceito em 25/10/2025

Resumo

Informações epidemiológicas relevantes sobre o consumo de novas substâncias psicoativas podem ser obtidas a partir da epidemiologia baseada em águas residuais. Esta pesquisa tem como objetivo verificar o consumo de novas substâncias psicoativas de acordo com dados obtidos na literatura, assim como as amostragens das águas residuais, os biomarcadores e os métodos analíticos utilizados nas análises. Foram incluídos 47 artigos publicados entre 2014 e 2024, selecionados a partir da base de dados Pubmed, utilizando como palavras-chave: *wastewater-based epidemiology and new psychoactive substances*. Demais artigos foram utilizados para complementar na discussão dos resultados, os quais foram pesquisados também em outras bases de dados, como: Scielo e Google Acadêmico. Foi possível verificar que o grupo de novas substâncias psicoativas das catinonas sintéticas e das fenetilaminas foram os mais estudados. A extração em fase sólida foi o método mais utilizado como preparo de amostras e como método analítico, destacou-se a cromatografia em fase líquida acoplada ao espectrômetro de massas em tandem. Notou-se a importância de analisar os metabólitos como biomarcadores, no entanto, na maioria das vezes foram utilizadas as substâncias parentais para as novas substâncias psicoativas. Conclui-se que a *Wastewater Based Epidemiology* é uma ferramenta eficaz para o monitoramento do uso de novas substâncias psicoativas, sendo possível observar os padrões de consumo em uma determinada população. No entanto, o desenvolvimento contínuo de técnicas analíticas e a identificação de biomarcadores específicos são essenciais para melhorar a detecção e a compreensão do consumo destas substâncias por determinada população.

Palavras-Chave: Novas substâncias psicoativas; Biomarcadores; Métodos analíticos; Epidemiologia baseada em águas residuais.

Abstract

Relevant epidemiological information on the consumption of new psychoactive substances can be obtained from wastewater-based epidemiology. This research aims to verify the consumption of NPS according to data obtained in the literature, as well as the sampling of wastewater, biomarkers and analytical methods used in the analysis. It included 47 articles published between 2014 and 2024, selected from the Pubmed database, using as keywords: *wastewater-based epidemiology and new psychoactive substances*. Other articles were used to complement the discussion of the results, which were also searched in other databases, such as Scielo and Google Scholar. It was possible to see that the group of new psychoactive substances of synthetic cathinones and phenethylamines were the most studied. Solid-phase extraction was the most used method for sample preparation and liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry was the most used analytical method. The importance of analyzing metabolites as biomarkers was noted, however, most of the time the parental substances for new psychoactive substances were used. It can be concluded that *Wastewater Based Epidemiology* is an effective tool for monitoring the use of new psychoactive substances, making it possible to observe consumption patterns in each population. However, the continuous development of analytical techniques and the identification of specific biomarkers are essential to improving the detection and understanding of the consumption of these substances by a given population.

Keywords: New psychoactive substances; Biomarkers; Analytical methods; Wastewater-based epidemiology.

1. INTRODUÇÃO

A utilização indiscriminada de substâncias psicoativas é um fenômeno mundial em diversos segmentos da sociedade e gera grande preocupação por parte de especialistas. Observa-se uma diferença no padrão de uso e no tipo de droga entre os países, porém, universalmente, notam-se impactos negativos na saúde pública, na segurança individual e na estrutura social [1; 2].

Além das drogas de abuso comumente utilizadas, tais como: Cannabis e cocaína, há um avanço no consumo das Novas Substâncias Psicoativas (NPS – *New Psychoactive substances*), também conhecidas no mercado como “legal highs”, “herbal highs”, “sais de banho”. São definidas pelo Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime (*United Nations Office on Drugs and Crime* - UNODC) como “substâncias de abuso, na forma pura ou preparada, que não são controladas pela Convenção Única de 1961 sobre Drogas Narcóticas ou pela Convenção de 1971 sobre Substâncias Psicotrópicas, mas que podem representar uma ameaça para saúde pública” [3].

De acordo com a atualização do The Global SMART Programme [4] e o Relatório Europeu sobre Drogas [5], entre 2009 e 2015, o número de novas substâncias identificadas pela primeira vez aumentava a cada ano. Porém, desde então, se estabilizou em níveis comparáveis a 2011 e 2012. Ainda não são claras as causas desta redução, acredita-se que isso pode ser reflexo dos esforços contínuos para controlar o crescimento das novas substâncias mundialmente, bem como iniciativas legislativas na China que é uma das principais produtoras de NPS [6, 7].

O mercado das NPS é dinâmico, pois certas categorias destas substâncias psicoativas podem predominar durante um período e serem substituídas por outras, dependendo das políticas de fiscalização. Entre 2012 e 2014, por exemplo, a classe predominante de NPS notificada pela primeira vez foi a dos canabinoides sintéticos. Em 2015, as catinonas sintéticas lideraram a primeira posição juntamente com os canabinoides sintéticos e, na segunda posição, estavam os opioides sintéticos (derivados do fentanil) e sedativos [8]. Nos últimos anos, os especialistas têm-se preocupado com o uso do fentanil e de suas substâncias análogas, uma vez que o consumo foi reportado por diversos países. Além disso, observa-se que cada vez mais, o uso de fentanil em combinações com outras substâncias tais como: cocaína e K2 (canabinoide sintético), também conhecido como *Spice*, tem-se tornado comum. Em 2020, 20 países reportaram apreensões desta NPS das quais totalizaram 6,8 Kg [9; 10].

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) [11] relatou que as NSP estão sendo encontradas na composição das drogas de abuso convencionais, sendo importante ressaltar que a identidade das NSP consumidas, muitas vezes é

desconhecida ou mascarada. Assim, pode ser que o usuário não tenha o conhecimento sobre a real composição da droga que está consumindo. Portanto, podem ocorrer efeitos tóxicos imprevisíveis. Além da carência de informações sobre os efeitos e os riscos sobre a saúde dos usuários, existe um desafio na detecção laboratorial de NSP. Essa dificuldade deve-se à versatilidade das modificações dessas substâncias, o que faz com que somente alguns métodos analíticos específicos tenham sido desenvolvidos. E, mesmo que se utilize um método mais abrangente, como a espectrometria de massas, muitas vezes essas substâncias não estão presentes nas bibliotecas de espectros de referências [12]. A própria UNODC cita a necessidade de apoiar os países a melhorar suas capacidades forenses quanto a detecção dessas substâncias [8].

Para verificar o comportamento de consumo de drogas em nível populacional, são utilizados indicadores epidemiológicos, sociológicos e criminológicos [13]. No entanto, há uma técnica nova e promissora para monitorar tendências no uso de drogas ilícitas nos municípios, sendo essa a epidemiologia baseada em águas residuais (*Wastewater Based Epidemiology* - WBE), que é uma prática aliada ao monitoramento de água residuais com o objetivo de rastrear padrões de consumo de substâncias psicoativas em nível comunitário [14]. Ou seja, ela pode ser utilizada para estimar a quantidade de droga consumida pela população, através do princípio de que as drogas de abuso utilizadas são excretadas de forma inalterada e/ou biotransformada em redes urbanas de esgoto [15].

Para monitorar o consumo e a exposição às NPS, também são utilizadas pesquisa, dados de apreensão e identificação forense. No entanto, estes apresentam limitações conhecidas, por exemplo: as pesquisas têm valor limitado, uma vez que os usuários, frequentemente, podem não estar cientes ou mal-informados sobre a real composição da droga que está consumindo, assim como há um viés inerente de autorrelato para perguntas sobre atividades ilegais. No caso das apreensões, podem ser valiosas, mas não há fornecimento de um perfil de uso de NPS em uma comunidade a qualquer momento devido à natureza esporádica. E, em relação a identificação forense de substâncias utilizadas por pessoas que foram a óbito, ou que sofreram intoxicações graves que exigiram hospitalização, ou até de outra forma chamaram a atenção da polícia, continua a ser importante, mas é tendenciosa em relação às drogas de abuso, tais como os opioides que produzem consequências graves, podendo ser fatais [16].

Sendo assim, como alternativa, a análise de águas residuais surgiu como um meio de criar um perfil de uso de NPS, uma vez que fornece a identificação objetiva dos compostos utilizados em toda a gama de substâncias diferentes [16]. Com a aplicação da WBE é possível detectar mudanças nos padrões de consumo de drogas de

abuso de maneira sensível e imediata, podendo assim, considerá-la como complementar às demais ferramentas epidemiológicas clássicas. Além disso, ela apresenta algumas vantagens, sendo estas: é menos tendenciosa, menos intrusiva e é capaz de fornecer informações com maior resolução temporal e espacial. Também é importante relatar que as drogas de abuso podem ser encontradas em águas residuais em decorrência de descarga acidental ou intencional de consumidores de laboratórios clandestinos, tornando particularmente relevante o uso de metabólitos, como marcadores do consumo humano. Recentemente, o Relatório Europeu sobre Drogas passou a recomendar a WBE como ferramenta complementar para o monitoramento populacional do uso de drogas ilícitas, em razão de sua capacidade de fornecer dados atualizados em curto intervalo de tempo, favorecendo respostas mais ágeis por parte das autoridades de saúde e segurança pública [14].

A aplicação da WBE na investigação de NPS também apresenta limitações significativas. Muitas NPS são instáveis e degradam-se rapidamente no esgoto, enquanto a ausência de metabólitos caracterizados e padrões analíticos certificados dificulta sua identificação e quantificação. O consumo esporádico e localizado, aliado à variabilidade das amostras e à complexidade da matriz, reduz a representatividade dos resultados. Além disso, a falta de dados sobre excreção e a constante introdução de novas NPS no mercado limitam a estimativa do consumo populacional e a atualização dos métodos analíticos [14].

Logo, nota-se que é importante verificar e monitorar o comportamento de consumo de novas substâncias psicoativas na população com a aplicação da WBE, ajudando desta forma a estabelecer medidas para proteção da saúde pública, ou seja, no desenvolvimento de estratégias de redução de danos, além do fato dessas informações serem úteis para os profissionais de saúde e formuladores de políticas, podendo assim estabelecerem novas campanhas de saúde. Além de poder verificar a variabilidade no consumo destas NSP entre os países e as regiões, tal como as metodologias analíticas utilizadas nas análises.

Este trabalho tem como objetivo verificar o consumo de NPS de acordo com dados obtidos na literatura, assim como avaliar as amostragens das águas residuais, os biomarcadores e os métodos analíticos utilizados nas análises.

2. METODOLOGIA

Os artigos foram pesquisados na base de dados PubMed, uma vez que reúne os revisados por pares, provenientes de periódicos renomados e atualizados constantemente, o que garante a qualidade e confiabilidade das informações. Além disso, pode-se utilizar filtros avançados para refinar as buscas o que

torna a pesquisa mais eficiente e acessível, assim como com a organização da base de dados por descritores MeSH que facilita a localização de conteúdos relevantes.

A busca sistemática foi conduzida com base no protocolo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*) [99] em bases de dados reconhecidas por sua credibilidade e atualização contínua, garantindo a qualidade e a confiabilidade das informações. O principal repositório consultado foi composto por periódicos revisados por pares, que permitem o uso de filtros avançados e descritores padronizados (MeSH terms), otimizando a precisão e a eficiência da busca. As palavras-chave combinadas utilizadas foram: “*wastewater-based epidemiology*” AND “*new psychoactive substance*”. Foram pesquisadas publicações entre os anos de 2014 e 2024, a fim de analisar a evolução das evidências científicas no período de dez anos. Esse período foi escolhido porque representa a expansão de pesquisas sobre epidemiologia baseada em águas residuais (WBE) e novas substâncias psicoativas (NPS) em uma década. Além disso, a importância do recorte temporal também está amparada por abarcar o avanço das metodologias analíticas e pela consolidação da WBE como ferramenta de vigilância em saúde pública [100].

A busca inicial resultou em 74 registros. Durante a triagem, foram excluídos 28 artigos por apresentarem duplicação de dados ou por não atenderem aos critérios de inclusão, ou seja, havia ausência de foco em novas substâncias psicoativas em águas residuais. Os 47 artigos restantes foram avaliados quanto à relevância temática, metodologia e escopo, considerando apenas estudos que abordavam diretamente a análise de novas substâncias psicoativas (NPS) em águas residuais. Após a aplicação dos critérios, 47 estudos foram incluídos na análise final qualitativa. Para complementar a discussão e contextualizar resultados, foram realizadas buscas adicionais em outras bases, como SciELO, Google Acadêmico e PubMed, utilizando variações das palavras-chave principais e termos correlatos. Essa etapa complementar visou ampliar a abrangência da revisão, incluindo estudos não indexados na base principal e publicações regionais ou recentes. O uso de outras bases e variações de palavras-chave permitiu identificar terminologias alternativas e garantir uma análise mais completa e contextualizada do tema.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Epidemiologia baseada em águas residuais

Em março de 1977, a Conferência das Nações Unidas reconheceu a água como direito de todos os povos em quantidade e qualidade iguais às suas necessidades básicas. A Constituição Federal de 1988 assegura a todas

as pessoas o direito à vida (5º, caput) e a um meio ambiente ecologicamente equilibrado (art. 225), sendo estes regidos pelo princípio fundamental da dignidade da pessoa humana (art. 1º, III). No Brasil a Potabilidade da água está regida na atualidade pela Portaria Nº 888 do Ministério da Saúde (MS), publicada no Diário Oficial da União (DOU) no dia 7 de maio de 2021, que dá as instruções sobre os procedimentos de controle e de vigilância da qualidade da água para consumo humano e seu padrão de potabilidade. Com relação ao lançamento de efluentes em corpos de água, também, existem diretrizes que dispõem sobre condições, parâmetros e padrões, tais como, à Resolução do Conselho Nacional do Meio Ambiente (CONAMA) (nº 430/11) e a Resolução CONAMA (nº 357), de 17 de março de 2005 [17].

As águas de abastecimento público e as residuais vem sendo afetadas por substâncias químicas, tais como, hormônios, antibióticos, produtos farmacêuticos, agrotóxicos e seus produtos de biotransformação ou metabólitos. Estudos recentes verificaram a presença de drogas de abuso, como por exemplo, a cocaína [17]. Neste sentido, a necessidade vital de água para as atividades diárias no planeta, que vão desde seu uso no cotidiano da vida da população, quanto, na indústria, na agricultura, na produção animal, no desenvolvimento tecnológico e na atenção à saúde, vem somando a cada dia o uso e exposição diária a contaminantes ambientais, que afetam todo o percurso da água de uso coletivo, desde sua captação (superficial/subterrânea), tratamento e potabilização, distribuição até as comunidades e o despejo como efluente e o redirecionamento para o ambiente [18].

As drogas de abuso constituem um grupo de contaminantes emergentes devido aos riscos para a saúde humana e aos problemas ambientais que tanto elas como seus metabólitos podem provocar. À medida que se aumenta o consumo e a fabricação destas drogas, consequentemente tem-se uma carga ambiental global crescente, com risco ecológico e humano resultante da liberação contínua destes toxicantes no meio ambiente. Para que as drogas de abuso, fármacos, assim como outros microcontaminantes não sejam encontrados na água potável, estes devem ser removidos com eficiência durante o tratamento da água, mas sabe-se que as operações unitárias, tais como: coagulação, floculação, sedimentação, filtração, que são utilizadas nas estações de tratamento de águas (ETAs), são apenas moderadamente eficazes para a remoção de tais substâncias, ou seja, as ETAs não conseguem remover completamente estes poluentes não só da água potável, mas também das superficiais e residuais. Diante deste fato, evidências mostram que a água tratada pode constituir uma rota potencial de exposição humana a drogas de abuso, fármacos e outros contaminantes emergentes [18; 19].

Segundo Krishnan et al [19], a remoção total de drogas de abuso, podem resistir aos sistemas tradicionais

de tratamento de água e persistir na rede de distribuição. Também, as estações de tratamento de águas residuais (ETEs) desempenham um papel importante na ocorrência e no ciclo de vida das drogas de abuso e seus metabólitos no ambiente aquático, uma vez que assim como os fármacos, as drogas de abuso não são completamente absorvidas pelo corpo humano após o consumo e parte delas pode ser excretada pela urina e fezes. Então, tanto os compostos originais, quanto seus metabólitos ativos podem ser eliminados de forma direta ou indiretamente no ambiente através de vias que incluem esgoto doméstico ou até mesmo o descarte direto por fabricantes clandestinos. Uma vez no esgoto, drogas ilícitas e seus metabólitos não são totalmente removidos por sistemas tradicionais de tratamento de águas residuais, projetados principalmente, para retirada de matéria orgânica. Dessa forma, considerando o consumo de drogas ilícitas na atualidade, os efluentes das ETEs tornam-se reservatórios ambientais de metabólitos e produtos da biotransformação no ambiente aquático [20].

Tanto a eficiência de remoção, como a transformação das drogas de abuso podem ser afetadas por diversas condições, tais como: propriedades físico-químicas, técnicas de tratamento de águas residuais, tempo de retenção do processo de tratamento e temperatura [20]. Ademais, a composição do esgoto também pode interferir na estabilidade das drogas de abuso, uma vez que a microbiota presente pode degradá-las ou biotransformá-las, o que pode impactar nos achados analíticos. Desta forma, verifica-se a necessidade de realizar análises microbiológicas a fim de verificar essas possíveis degradações e biotransformações, o que garante uma complementação nas análises [21; 22].

A Epidemiologia Baseada em Águas Residuais, é uma ferramenta que permite estimar de maneira indireta o consumo coletivo de substâncias psicoativas, neste caso, em particular de novas substâncias psicoativas e os seus metabólitos, em comunidades atendidas por coleta e tratamento de esgoto [23]. Estudos periódicos refletem as concentrações excretadas na urina e fezes, que permite obter dados epidemiológicos sobre a taxa de consumo na população. Logo, é possível correlacionar os achados toxicológicos e químicos com uma determinada localização geográfica [22; 24].

Sabe-se que, a WBE, pode apresentar incertezas, uma vez que as drogas de abuso e os seus metabólitos podem não ser estáveis na água, sofrendo alterações influenciadas por fatores abióticos ou pela biotransformação que ocorre no esgoto [25]. As taxas de excreção também podem variar de acordo com a via de administração, a frequência de uso e entre os indivíduos. No entanto, algumas adequações metodológicas podem diminuir esses desafios e potencializar o uso de WBE em estudos socioambientais, cercando algumas incertezas, tais como: população atendida, definição de população

residente e de população flutuante, variabilidade climática sazonal com eventos de seca e pluviosidade extremos [26].

A concentração das drogas de abuso e de seus metabólitos pode ser avaliada por meio de técnicas analíticas que incluem tanto a coleta, como a preservação de amostras, e em seguida a separação, identificação e a quantificação dos analitos de interesse [27]. No entanto, para que aplicação desta prática seja possível e confiável, é necessária a existência de métodos analíticos precisos, robustos e validados capazes de detectar e quantificar determinadas concentrações das substâncias químicas e dos biomarcadores das drogas de abuso em águas residuais [14]. Além disso, é necessário que a amostragem dos resíduos de água seja representativa [28].

3.2. Novas substâncias psicoativas

Centenas de novas substâncias psicoativas tornaram-se rapidamente disponíveis no mercado de drogas sem que tivesse o conhecimento prévio e, também, a experiência em relação aos efeitos colaterais, a toxicidade e ao risco destas substâncias. Essa tendência do surgimento de NSP bem como da sua globalização, pode ser atribuída a fatores como: a diminuição da pureza das drogas convencionais (como a cocaína e o ecstasy); aumento da disponibilidade desses produtos na internet e, por serem denominadas “drogas legais”, muitos usuários acreditam que são substâncias seguras [29].

Como citado anteriormente, a denominação “nova” não necessariamente se refere às novas invenções, mas

sim, às substâncias que, recentemente, se tornaram disponíveis no mercado, principalmente via internet, sendo, supostamente, vendidas como “substâncias não destinadas a consumo humano”. Muitas dessas substâncias foram sintetizadas no século passado, com propósito farmacoterapêutico, que devido aos seus efeitos adversos, não foram lançadas no mercado ou foram retiradas. Como exemplo, pode-se citar o pipradol e o desoxipipradol desenvolvidos na década de 1940 e 1950, respectivamente, para tratamento do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), depressão e narcolepsia. Atualmente, não são usados com propósito terapêutico devido aos seus potenciais de abuso, mas são utilizados como potentes estimulantes encontrados em produtos recreacionais, denominados *Ivory Wave*, *3A3 Methano*, *Head Candy* and *Whack* [30].

Existem também aquelas substâncias que foram sintetizadas, recentemente, a partir de drogas proibidas com o propósito de burlar a legislação vigente, de modo a serem “drogas legais”. Essas substâncias são também denominadas de “*designer drugs*” por apresentarem efeitos psicoativos mais intensos e menos efeitos desagradáveis, além de burlar a legislação. Como exemplo, podemos citar a catinona, metilcatinona e a metilona que são estruturalmente relacionadas com a anfetamina, metanfetamina e MDMA, respectivamente [31].

Tabela 1. Principais grupos de novas substâncias psicoativas de acordo com o UNODC.

Nome do grupo	Ação	Drogas convencionais das quais as NSP mimetizam o efeito	Exemplos de NSP
Canabinoides sintéticos	Agonistas sintéticos dos receptores endocanabinoides.	Δ^9 -THC.	<i>Spice</i> , <i>K2</i> , <i>kronic</i> , entre outros.
Catinonas sintéticas	Estimulantes do SNC, mediando ação da dopamina, norepinefrina e/ou serotonina.	Cocaína, anfetamina, metanfetamina e MDMA.	Mefedrona, metilona, MDPV, dibutilona, n-etilpentilona.
Feniletilaminas	São tanto estimulantes do SNC como alucinógenas.	LSD e dimetiltriptamina (DMT).	Substâncias fenilsubstituídas (“NBOMe”, “2-C” e “D”), benzodifuranos (2C-B- <i>Fly</i>) e outras (como PMMA).
Triptaminas	Agem predominantemente como alucinógenos	LDS e DMT	5-MeO-DMT, 5-MeO-DP _t , AMT, 4-AcO-DMT.
Piperazinas	Agem predominantemente como estimulantes do SNC.	MDMA	BZP, TFMPP, mCPP.

Substâncias do tipo fenciclidinas	Age predominantemente como estimulantes do SNC e como substâncias dissociativas.	Fenciclidina (PCP)	Metoxetamina (MXE), 3-MeO-PCE, 4-Me-PCP.
Aminoindanos	Agem predominantemente como estimulantes do SNC também tem habilidade de produzir efeitos empatogênicos ou entactogênicos*.	Anfetamina	MDAI, MDMAI, 5-IAI.
Outas substâncias	Diversos: alucinógenos, opioides, sedativos/hipnóticos e/ou estimulantes	Diversos	DMAA, butirfentanil (e outros fentanil-derivados).

O UNODC [9] classifica as NPS em grupos, uma vez que elas se diferem consideravelmente em relação aos efeitos apresentados, as formas de abuso e o contexto histórico. Os principais grupos estão listados na **Tabela 1**.

É importante ressaltar que apesar de o mercado destas substâncias serem pequenos quando comparados aos das drogas convencionais, tais como a cocaína, anfetamina e maconha, as NPS representam um risco significativo para a saúde pública e um desafio para a política de drogas, uma vez que os dados de segurança sobre a toxicidade de muitas novas drogas não estão disponíveis ou são muito limitados. Além disso, informações importantes como os malefícios, os efeitos adversos, a pureza e a composição ainda são pouco conhecidas. Cabe também destacar que devido ao fato de muitas NPS mimetizarem o efeito de substâncias controladas internacionalmente, muitas vezes são vendidas como tais, o que leva aos usuários ao total desconhecimento sobre o que realmente estão usando. Desse modo, os usuários podem estar submetidos a situações de alta gravidade, como verificado tanto nos atendimentos hospitalares de emergência quanto em óbitos já notificados [33].

Os usuários de drogas sintéticas apresentam uma busca ativa devido, principalmente, à facilidade de aquisição pela internet ou em clubes, danceterias e festas raves, além disso, os efeitos psicoativos apresentam ação

rápida e duradoura, e está relacionado com efeitos específicos, tais como: a capacidade aumentada da comunicabilidade, empatia e autoconhecimento, além de efeitos como euforia, agitação, desinibição e alucinações [31].

3.2.1. Análise do consumo de novas substâncias psicoativas aplicando a epidemiologia baseada em águas residuais

A rápida dinâmica do mercado de novas substâncias psicoativas (NPS) representa um desafio para os epidemiologistas que estudam águas residuais, mesmo que os dados obtidos da análise de WBE em larga escala tenham sido utilizados com sucesso para estudar as tendências temporais e regionais em relação ao consumo de drogas de abuso tradicionais, como: cocaína e anfetamina [34]. Entre os artigos analisados (n=47) verificaram a presença de 20 grupos de novas substâncias psicoativas em WBE, sendo os mais estudados e publicados, entre os anos de 2014 a 2024: as catinonas sintéticas (n=39; 23,9%), as anfetaminas sintéticas (n=22; 13,5%), as fenetilaminas (n=18; 11,0%), os opioides sintéticos (n=17; 10,4%), os análogos da cetamina (n=12, 7,4%) e os derivados da piperazina (n=9, 5,5%) (**FIGURAS 1 e 2; TABELA 2**).

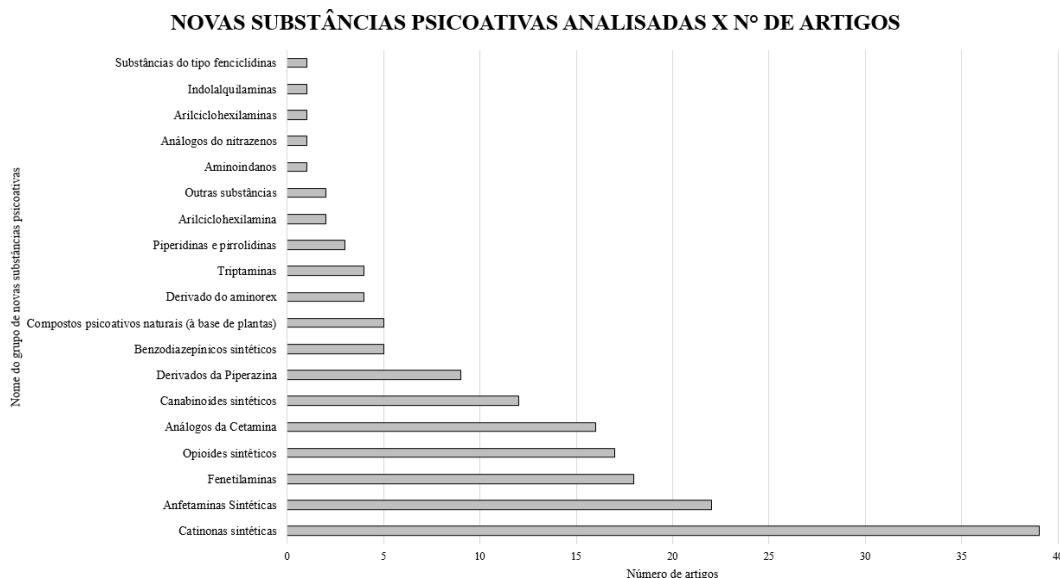


Figura 1. Grupos de novas substâncias psicoativas e o número de artigos que as analisaram.

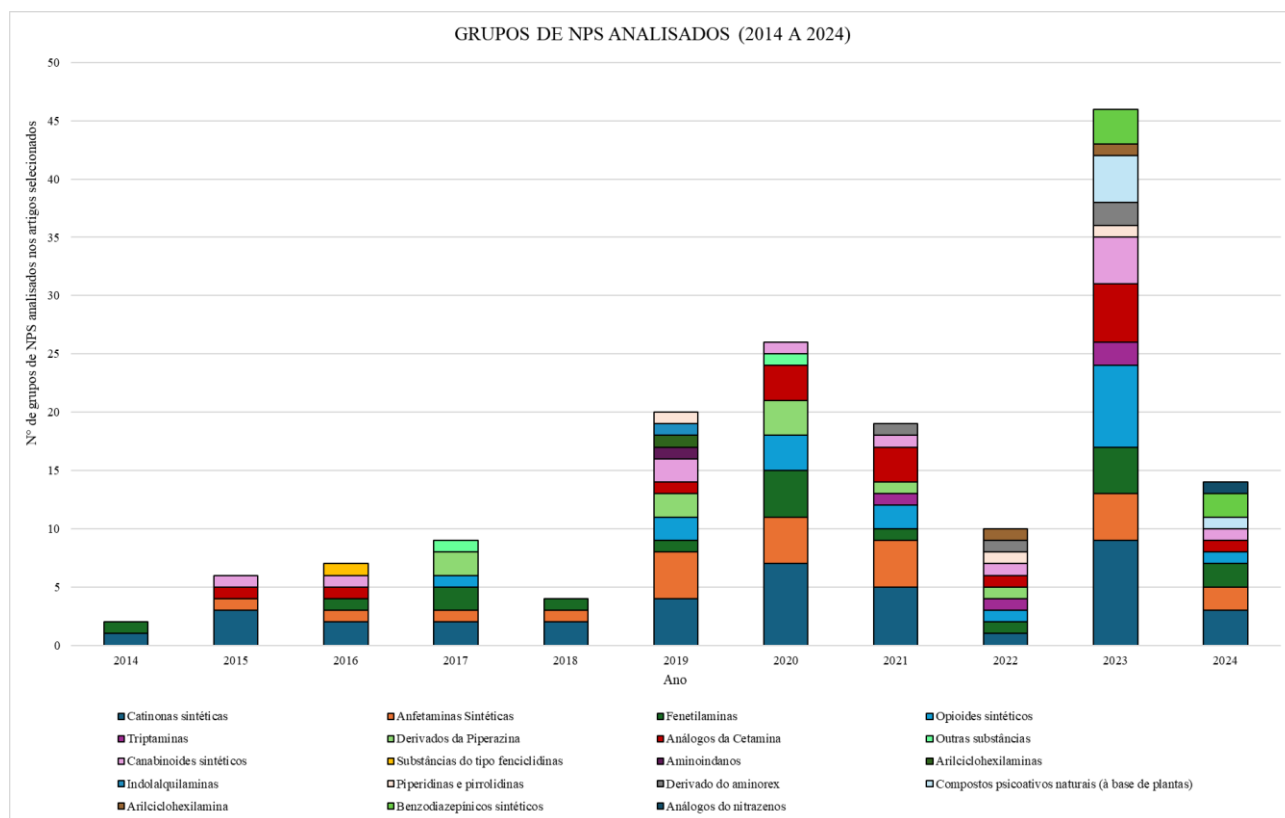


Figura 2. Grupos de novas substâncias psicoativas analisadas em águas residuais por pesquisadores e o ano da publicação.

Normalmente, os pesquisadores selecionam as NPS a serem estudadas na WBE de acordo com os dados de prevalência e de apreensões, buscando-se assim uma correlação entre os dados. Pode-se citar como exemplo, o trabalho realizado por Bade et al [41], em que obtiveram resultados que apoiam informações anteriores disponíveis sobre o uso de NPS na Europa, onde os compostos: N-etilcatinona, metilenodioxipirovalerona (MDPV), metilona, butilona, metedrona, mefedrona, nafirona, 25C-

NBOMe, 25I-NBOMe e 25B-NBOMe, estavam de acordo com os dados de prevalência de consumo e de apreensões. Ressalta-se que o ano da publicação do artigo pode não ser o mesmo em que a amostra de água residual foi coletada (TABELA 2).

O início do monitoramento das NPS ocorreu em 2008 pelo UNODC. O número de substâncias diferentes apreendidas em um único ano supera o total de 234 substâncias controladas de acordo com as Convenções da

Organização das Nações Unidas de 1961 (Entropecentes) e de 1971 (Psicotrópicos) [82].

Segundo uma publicação do The Global SMART Programme [83] e o Relatório Europeu sobre Drogas [84], o número de novas substâncias identificadas pela primeira vez na Europa aumentou anualmente entre 2009 e 2015, mas desde então se estabilizou em níveis semelhantes aos anos de 2011 e 2012. As causas desta estabilização não são claras, mas podem refletir os esforços contínuos para controlar o crescimento das novas substâncias

globalmente, além de iniciativas legislativas na China, principal produtora mundial de NPS. Apesar desta estabilização, nota-se um aumento do número de pesquisas realizadas para detectar NPS em águas residuais, de 2014 (n=1) a 2024 (n=5) (FIGURA 3), o que pode ser devido ao maior interesse e sucesso em estudar as tendências temporais e regionais relacionadas ao consumo de NPS por determinada população.



Figura 3. Número de publicações sobre determinação de novas substâncias psicoativas em águas residuais, por ano.

No Brasil, de acordo com a ANVISA, entre 2014 e 2015, o grupo de NPS mais apreendida foi o das fenetilaminas. No entanto, também é possível observar um aumento do número de detecção dos canabinoides sintéticos, catinonas sintéticas quando comparada com os anos anteriores (2007 a 2013). Em 2016, as feniletilaminas representavam 42% do total, seguidas pelos canabinoides sintéticos (20,0%), as catinonas sintéticas (17,0%), as substâncias de origem vegetal (14,0%), as triptaminas (4,0%), e as misturas (2,0%). Em 2017, o grupo das catinonas sintéticas foi o mais detectado, entre as amostras apreendidas pela Polícia Federal, correspondendo a 46,0% dos casos. Seguida das feniletilaminas (26,0%), misturas (13,0%), canabinoides sintéticos (6,0%), substâncias do tipo fenciclidina (5,0%), triptaminas (2,0%), e substâncias de origem vegetal e outras substâncias (1,0%). A NPS mais detectada em 2018 foi a N-etilpentilona, pertencente ao grupo das catinonas sintéticas, enquanto o 25I-NBOH, do grupo das feniletilaminas, ficou em segundo lugar. Não foram identificadas substâncias nos grupos de aminoindanos e piperazinas [32].

Em 2018, foram identificadas pela Polícia Federal, 43 novas substâncias psicoativas, uma a mais em comparação ao ano anterior que registrou 42. Dentre elas, 16 foram identificadas pela primeira vez: 25C-NBOH, 25E-NBOH, 25H-NBOH, N-Acetil 25I-NBOMe, 4-metilpentedrona, 4-Clorodimetilcatinona (4-cloro-DMC), 4-cloroetcatinona, DOET, 4-Cloro- α -pirrolidinopropiofenona (4'-cloro-PPP), 4-Cloro- α -pirrolidinovalerofenona (4-cloro-PVP), N-acetil-3,4-MDMC, 3,4-metilenodioxo-N-benzilcatinona (BMDP), N-etil-hexedrona, 3,4-Metilenodioxo- α -pirrolidinohexanofenona (MDPHP), 3',4'-metilenodioxo-N-terc-butilcatinona (MDPT), 5F-MDMB-PICA, e 4-fluoroetilfenidato (4F-EPH) [6].

Em 2020, foram identificadas 33 novas substâncias psicoativas no Brasil, um aumento em relação às 28 registradas no ano anterior. Dentre essas, 10 foram identificadas pela primeira vez: 2-fluoro-desclorocetamina, MD-PV8, 3-CDC, 4F-MDMB-BINACA, 5-MeO-DMT, bufotenina, 6-Br-DMPEA, N,N-Dietilpentilona, N-butilhexedrona e N-etilheptedrona. Em 2019, apenas 3 novas drogas foram detectadas [7].

Em 2021, no Brasil, foram identificadas 32 diferentes substâncias psicoativas nas apreensões de Drogas

Sintéticas pela Polícia Federal. Destas, 22 eram NPS, incluindo cinco substâncias identificadas pela primeira vez, sendo estas: do grupo das fenetilaminas (2-Cl-4,5-MDA), canabinoides sintéticos com estrutura central indazólica (ADB-BUTINACA, AMP-4en-PINACA e MDMB-4en-PINACA), e canabinoides sintéticos com estrutura central indólica (ADB-FUBIATA). Vale ressaltar que o ADB-FUBIATA é um canabinoide sintético recente, identificado pela primeira vez no mundo em 2021 [85].

Entre os artigos analisados (n=40), apenas dois determinaram NPS em águas residuais do Brasil [70; 77]. No trabalho desenvolvido por Bade et al [70], foram coletadas águas residuais em 16 países, incluindo o Brasil, entre 2019 e 2022, durante o período de Ano Novo. Foram detectadas duas NPS, sendo uma do grupo das catinonas sintéticas (eutilona) e a outra pertencente ao grupo dos compostos psicoativos naturais (mitraginina) (TABELA 2). Enquanto no trabalho desenvolvido por Bade et al [77], em que as águas residuais também foram coletadas em 16 países, incluindo o Brasil, entre os anos de 2021 a 2022, foi verificada a presença das NPS pertencentes aos grupos de opioides sintéticos (fentanil) e das fenetilaminas (25I-NBOH).

De acordo com o Relatório de Drogas Sintéticas [85], do Ministério da Justiça e Segurança Pública, a eutilona foi identificada nas drogas apreendidas pela Polícia Federal em 2017 e o 25I-NBOH foi identificado nos anos de 2017, 2019 e 2020. Sobre o fentanil, este só foi identificado pela Polícia Federal na forma de medicamento, em 2021 [85]. No entanto, há relatos do uso não médico do fentanil nos últimos anos no Brasil, tal como apreensões com o objetivo de traficar para o mercado ilícito. Desde 2009, na Polícia Federal, há registros de apreensões do medicamento citrato de fentanila [9; 10]. Com relação a mitraginina, esta não foi identificada no relatório [85], logo nota-se a importância de realizar a WBE, uma vez que abrange diversas drogas e suas frequências de detecção, destacando as tendências de consumos persistentes e em evolução, auxiliando assim, nas intervenções direcionadas e políticas de saúde pública.

Pode-se citar como exemplo, as pesquisas desenvolvidas por Kankaanpää et al [35] e Castiglioni et al [37] que relataram que através da WBE foi possível verificar variações significativas nos padrões de uso dependendo do dia da semana, podendo assim identificar mudanças espaciais e temporais em relação ao consumo não só de NPS, mas como também de drogas de abuso tradicionais, o que complementa as informações de pesquisas populacionais que frequentemente fornecem apenas números escassos e incompletos para estas substâncias.

Apesar do consumo de NPS ser um fenômeno mundial, há desafios a serem enfrentados em relação à

determinação destas substâncias em águas residuais. Pode-se relatar, por exemplo, a dificuldade de detecção, identificação e quantificação de NPS nesta matriz, devido à falta de padrão analítico, assim como, um composto somente é adequado como referência quando apresenta: marcador específico do analito em investigação, ou seja, não deve ser formado exogenamente, por exemplo, por microrganismos presentes no sistema de esgoto. Além disso, deve ser estável dentro do sistema de esgoto, a concentração deve ser suficientemente altas para ser detectada com precisão, tal como o composto deve ser excretado em níveis altos de forma que se pode observar a diferença entre as comunidades “normais” e as “estressadas”, e, por fim, o composto deve ser excretado na urina e não amplamente particionado em sólidos [34].

Ressalta-se que quando uma NPS entra no mercado no drogas, a popularidade é geralmente mais baixa até que se torne mais reconhecida, sendo assim, as concentrações nas águas residuais podem ser muito baixas, dependendo da área atendida pelo sistema de tratamento de esgoto e da prevalência do uso [36]. Logo, a análise de amostras de urina agrupadas, como por exemplo de mictórios, seria útil para detectar a ocorrência de NPS antes da diluição no esgoto, tal como foi realizado no trabalho de Archer et al [86] em que foram analisadas amostras de urina coletadas de um único mictório próximo a uma boate no centro de Londres. Apesar disso, a WBE tem a vantagem de representar populações inteiras atendidas pelas Estações de Tratamento de Águas Residuais (ETARs). A combinação da análise de urina agrupada e a WBE seria uma abordagem interessante para lidar com a questão do uso de NPS em comunidades.

É importante relatar que tanto a substância parental quanto um metabólito, são resíduos metabólicos específicos de excreção, ou seja, são biomarcadores presentes nas águas residuais urbanas. No entanto, os metabólitos são preferíveis, uma vez que a presença do composto inalterado também pode ter origem na eliminação/despejo da droga de abuso diretamente (*dumping* - descarte intencional e direto de uma substância ou produto em um meio ambiente ou sistema, sem passar por metabolismo humano) nos sistemas de esgotos. Casos em que não há produtos metabólicos únicos e a droga de abuso em questão tiver centros assimétricos, a presença de *dumping* pode ser abordada através da análise quiral e dos seus padrões característicos de metabolismo estereosseletivo, sendo este o processo pelo qual uma enzima metaboliza preferencialmente uma das formas estereoisoméricas de um composto quiral. Pode-se dizer que a seleção de um biomarcador específico não é uma tarefa fácil, pois deve-se preencher vários requisitos garantindo assim a confiabilidade das estimativas retro calculadas. Portanto, um biomarcador ideal deve: ser excretado e com quantidades consistentes na urina, assim como ser detectável nas águas residuais

urbanas, ser estável nesta matriz e, também, ser liberado nos escotos apenas como resultado da excreção humana. Consequentemente, estas características devem ser analisadas e levadas em consideração antes de selecionar uma substância parental ou um metabólito para ser o biomarcador [13; 56].

A maioria dos artigos analisados foram utilizados como biomarcadores as substâncias parental (n=23) [36; 38; 39; 41; 42; 46; 47; 50; 51; 52; 54; 57; 58; 60; 62; 66; 67; 69; 70; 72; 79; 80; 81] e em 24 artigos [35; 37; 40; 43; 44; 45; 48; 49; 53; 55; 56; 59; 61; 63; 64; 65; 68; 71; 73; 74; 75; 76; 77; 78] também foram analisados os metabólitos tanto de NPS quanto de drogas de abuso tradicionais estudadas juntamente, como por exemplo: benzoilecgonina (metabólito da cocaína) [35; 40; 43; 48; 49; 53; 55; 56], 2-etilideno-1,5-dimetil-3,3-difenilpirrolidina (metabólito da metadona) [35; 40; 59; 64], norcetamina e deidronorcetamina (metabólitos da cetamina) [37; 59; 64; 71; 73; 77; 78], norfentanil (metabólito do fentanil) [49; 61; 64; 74] e 6-MAM: 6-monoacetilmorfina (metabólito da heroína) [43; 45; 49; 73; 74] (TABELA 2). Nota-se que grande parte dos artigos analisados, monitoraram as substâncias químicas parentais referentes às NPS e não os metabólitos, isso pode ser explicado devido ao fato de serem drogas mais recentes e pode-se não saber os produtos de biotransformação de tais substâncias, sendo necessário desenvolver mais estudos nesta área.

3.2.2. Biotransformação humana e microbiana: implicações na estabilidade e identificação de biomarcadores em WBE

Diante do fato de que a WBE requer um biomarcador específico confiável e estável para a NPS de interesse, há estudos sobre o metabolismo in vivo e in vitro em que os biomarcadores podem ser identificados e assim detectados nas águas residuais. Ademais, estudos sobre a estabilidade destes biomarcadores em diferentes condições podem conter informações pertinentes para determinar o biomarcador mais confiável [36]. A biotransformação consiste na conversão das substâncias químicas, podendo ser endógenas ou xenobióticos, em outros compostos realizada em um sistema biológico, por exemplo: dentro do corpo humano e em microrganismo, tais como: bactérias e fungos filamentosos [87; 88]. A biotransformação microbiana é mediada por enzimas que convertem os compostos orgânicos de baixo peso molecular em metabólitos (compostos análogos), sendo estes mecanismos pelos quais os microrganismos se adaptam às mudanças ambientais. Várias reações químicas podem ocorrer durante a biotransformação, tais como: oxidação, redução, hidrólise, condensação, isomerização, insaturação, introdução de heteroátomos, entre outras [88].

É importante ressaltar que a utilização de microrganismos como modelos experimentais in vitro está sendo utilizada nos estudos de metabolismo, como em processos biotecnológicos para aplicações industriais [89]. Além disso, o uso para a análise de biodegradação de drogas de abuso pela microbiota em águas residuais é de extrema importância, por ser uma matriz complexa e utilizada como WBE, podendo ser então considerado como fator de incerteza. Os modelos microbianos apresentam vantagens, sendo estas: evitam experimentos em animais, baixo custo, fácil manipulação e manutenção de culturas, triagem de diversas cepas de uma forma simples e condições de incubação fáceis. Além disso, os modelos microbianos também podem revelar novos metabólitos [89; 90].

Como relatado anteriormente, a estabilidade ambiental das substâncias psicoativas e/ou dos metabólitos podem ser uma das fontes potenciais de incertezas para WBE, uma vez que os fatores abióticos, tais como: transporte e transferência, e a biotransformação que podem ocorrer por microrganismos presentes no esgoto, podem determinar tanto o destino como a estabilidade das drogas de abuso em águas residuais. Logo, nota-se que a composição da microbiota do esgoto pode influenciar significativamente nas estabilidades destas substâncias. Quando urina e fezes — importantes fluidos biológicos — são excretadas nas águas residuais, a microbiota presente no esgoto pode promover a biotransformação e a degradação de drogas de abuso, influenciando diretamente os resultados analíticos. Um exemplo é a degradação da cocaína, mediada por biofilmes microbianos no esgoto, por meio da reação de hidrólise catalisada pela enzima cocaína-esterase [90].

No trabalho desenvolvido por Lai et al [91] foi investigado o metabolismo humano in vitro de sete drogas artificiais à base de fenetilamina utilizando famílias individuais de enzimas (para-metoxianfetamina, a para-metoximetanfetamina, a 4-metiltioanfetamina, a N-metil-benzodioxolilbutanamina, a benzodioxolilbutanamina, o 5-(2-aminopropil) benzofurano e o 6-(2-aminopropil) benzofurano). Logo, observaram um conjunto de metabólitos que são representativos para a detecção específica destas drogas em indivíduos intoxicados e, também, para uma avaliação significativa da sua utilização nas comunidades através da epidemiologia das drogas baseada nas águas residuais.

Na pesquisa desenvolvida por Mardal et al [92], foram identificados na urina de humano e de ratos, os metabólitos de fase I e II in vivo da 3-fluorofenmetrazina (3-FPM), uma NPS, e, estudaram a contribuição in vitro das isoenzimas do Citocromo P450 no metabolismo de fase I. Ademais, também foi verificado os produtos de biotransformação microbiana da 3-FPM de incubações em águas residuais e em uma cepa isolada de *Pseudomonas putida* de águas residuais. Logo, foi observado que os

principais produtos de excreção na amostra de urina humana foram o composto inalterado e o N-óxido. E os principais produtos de biotransformação microbiana foram o N-óxido e hidroxilação com posterior oxidações na posição alfa-metila. Com estes resultados, os pesquisadores relataram que ao analisar o 3-FPM em águas residuais é importante determinar tanto de forma quantitativa a substância inalterada, como de forma qualitativa uma série de metabólitos selecionados para verificar o consumo de uma determinada popular, descartando a eliminação/despejo da droga de abuso diretamente nos sistemas de esgotos.

No trabalho realizado por Kinyua et al [93], foi investigado a formação de produtos de transformação, como biomarcadores em WBE, de catinonas sintéticas (metilenodioxipirovalerona, metilona, mefedrona) e fenetilaminas (4-metoxi-metanfetamina e 4-metoxianfetamina), em reatores de esgoto simulando as condições de biofilme durante o transporte do esgoto. Foram detectados 18 produtos de transformação com redução do grupo β -ceto, desmetilação, desmetilação e reações de hidroxilação observadas para as catinonas sintéticas. Para as fenetilaminas, reações de N e O-desmetilação foram identificadas. Além disso, também foi possível observar nos experimentos realizados, uma estabilidade variável para as substâncias parentais em águas residuais na presença de biofilmes. Assim, as formas isoméricas recém-identificadas de produtos de transformação, principalmente para a metilona e a mefedrona, podem ser utilizadas como potenciais biomarcadores alvo para estudos de WBE, uma vez que apresentaram especificidade e detectabilidade dentro de um tempo de permanência de 24 horas.

3.3. Amostragem e técnicas de preparo de amostras

A etapa de amostragem, armazenamento e de preparação da amostra é fundamental e crítica no processo de determinação de NPS em águas residuais. Embora, à primeira vista, a análise de uma amostra forense e os resultados obtidos, tais como a concentração dos analitos de interesse, pareçam ser tarefas simples de serem realizadas, obter resultados precisos, exatos e interpretá-los corretamente é um grande desafio. O preparo de amostras contendo concentrações traços, tal como a concentração de determinada droga de abuso em água residual, é especialmente desafiador, uma vez que os compostos de interesse estão presentes em uma matriz bastante complexa [94].

Para verificar o consumo de NPS, são encontrados na literatura trabalhos utilizando amostras de urinas agrupadas, as quais são coletadas de banheiros portáteis e mictórios [86]. No entanto, tem-se como dificuldade a extrapolação dos resultados para um número total de usuários de banheiro. Sendo assim, nota-se que

atualmente, as amostras compostas diárias de águas residuais são mais representativas e a análise fornece informações quantitativas normalizadas pela população sobre o consumo de NPS (Tabela 3). Na literatura há um protocolo de boas práticas para realizar a coleta das amostras representativas de águas residuais de uma determinada população, garantindo assim a comparabilidade dos resultados entre diferentes países [13].

Uma das desvantagens da utilização das águas residuais, quando comparadas à amostra de urina agrupada, é que as primeiras são mais diluídas, resultando em concentrações mais baixas e dificultando a detecção de algumas NPS. Em casos de amostragem passiva, dispositivos adsorventes são deixados nas águas residuais por períodos prolongados, permitindo a acumulação de analitos e aumentando a probabilidade de detectar substâncias em baixas concentrações ou com baixa prevalência de uso. No entanto, essa abordagem fornece apenas uma visão integrada do período de exposição e apresenta várias limitações que precisam ser superadas e otimizadas [95].

Com relação às técnicas de preparo de amostra, a extração em fase sólida (*Solid Phase Extraction* – SPE) é a técnica de extração mais utilizada para determinar as NPS em amostras de águas residuais (Tabela 2). Os analitos contidos na matriz aquosa são extraídos após passarem por um cartucho contendo sorvente [96]. Os sorventes mais frequentemente utilizados em SPE para análise de drogas de abuso são polímeros de fase reversa (RP) ou materiais de troca catiônica RP de modo misto [97]. A primeira etapa é a de condicionamento do cartucho utilizado na extração, em que terá a ativação da fase estacionária preparando o cartucho para a interação com a amostra. A segunda etapa, é a de carregamento da amostra. E, posteriormente, geralmente, é utilizado um solvente orgânico seletivo para remover os interferentes (etapa de lavagem) e, então, outro solvente com alta afinidade pelos analitos de interesse é utilizado para eluí-los (etapa de eluição) [96]. Posteriormente os extratos são analisados por cromatografia líquida de alta performance acoplada à espectrometria de massas em tandem (UHPLC-MS/MS), por exemplo [97] (FIGURA 4).

Entre os artigos analisados (n=47), 95,7% (n=45) realizaram o preparo de amostra utilizando a SPE. É importante destacar que nos trabalhos realizados por Bade et al [70] e Bade et al [77], como as coletas das amostras de águas residuais ocorreram em 16 países e posteriormente foram analisadas na Austrália, foi realizado o carregamento do cartucho da SPE com a cada matriz e, posteriormente, foi feita a secagem e o armazenamento a -20°C antes de serem enviados para a Universidade de Queensland na Austrália, para a eluição e análise. De acordo com Bade et al [70], pesquisas anteriores analisaram a estabilidade de substâncias ilícitas

em cartuchos de SPE secos, avaliando tanto o armazenamento a -20 °C quanto o envio internacional, além de examinar os conservantes aplicados no estudo.

Em 4,3% (n=2) dos artigos analisados [66; 79] foi realizada a injeção direta da amostra. Logo, a matriz passou por uma etapa de filtração e em seguida foi analisada por LC-MS [66] ou LC-MS/MS [79]. De acordo com Nadarajan et al [79], os avanços na instrumentação permitiram o uso da cromatografia líquida de injeção direta acoplada à espectrometria de massa em tandem (LC-MS/MS) sem necessidade de pré-concentração para as NPS em águas residuais, obtendo limites de quantificação comparáveis aos obtidos com a SPE.

3.4. Análise cromatográfica de águas residuais

A cromatografia se destaca entre os métodos modernos de análise devido a sua facilidade de separação, identificação e quantificação de substâncias químicas, por si mesma ou juntamente com outras técnicas instrumentais de análise, tais como: a espectrofotometria ou a espectrometria de massas [98]. Uma boa separação cromatográfica é importante para atingir os níveis necessários de seletividade, sensibilidade e de identificação de NPS nas águas residuais coletadas. A cromatografia em fase gasosa acoplada ao espectrômetro de massas (GC-MS) pode ser utilizada na determinação de novas substâncias psicoativas nestas amostras, como foi realizado no trabalho de Shao et al [62].

No entanto, muitas vezes é necessário realizar a derivatização dos analitos de interesse para melhorar certas características (por exemplo: volatilidade e estabilidade térmica), tornando-os assim, mais adequados para este tipo de análise, mas isto também resulta em um tratamento de amostra mais demorado e menos genérico. Como alternativa ao GC-MS é utilizada a cromatografia em fase líquida acoplada ao espectrômetro de massas (LC-MS), a qual permite a determinação de compostos tanto com ampla faixa de polaridade quanto com baixa volatilidade e termolabilidade. A natureza aquosa da matriz torna a LC-MS totalmente compatível para determinar NPS em amostras de águas residuais [63].

Devido a constante mudança do mercado de NPS, é inevitável que a aquisição de padrões e o desenvolvimento de métodos analíticos quantitativos possam ter uma vida útil comercial curta. Logo, os métodos quantitativos e direcionados para águas residuais apresentam limitações em relação ao tempo e às despesas envolvidas tanto na aquisição de padrões como no desenvolvimento do método para estas substâncias. Sendo assim, ocorreram mudanças implementando metodologias qualitativas de triagem de substâncias químicas suspeitas, utilizando a cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas de alta resolução (LC-HRMS), uma vez que a LC é uma técnica que separa os

componentes de uma mistura em uma fase líquida e a HRMS permite a identificação de compostos com alta precisão ao medir as massas moleculares com exatidão e distinção de compostos com massas muito próximas [46; 95]. Os trabalhos desenvolvidos, por exemplo, por Causanilles et al [43], Bade et al [46], Bade et al [54] utilizaram a LC-HRMS nas análises de NPS em águas residuais (TABELA 3).

No entanto, pode-se citar como desvantagem da triagem qualitativa baseada em HRMS, a sensibilidade inerentemente menor quando comparado aos métodos quantitativos direcionados, tal como a cromatografia em fase líquida acoplada a espectrometria de massas em tandem (LC-MS/MS) com triplo quadrupolo (QqQ). Além disso, também pode ser citado as baixas doses e o extenso metabolismo de algumas NPS tendo assim, níveis de resíduos excretados nas águas residuais muito baixos. Ademais, a detecção das NPS e biomarcadores pode ser afetada devido à complexidade da matriz. Assim, nota-se a importância dos métodos quantitativos mesmo que sejam limitados à lista de compostos alvo incluídos no escopo do método, com os padrões analíticos para a otimização, aquisição de dados e quantificação [41; 46].

É notório que a análise de NPS em águas residuais tem sido baseada em métodos de LC-MS/MS, com um número limitado de analitos de interesse [35; 37; 38; 39; 41; 42; 48; 51; 52; 53; 55; 56; 57; 59; 60]. Devido ao número cada vez maiores de NPS, tornam-se autolimitados os métodos direcionados baseados em detecção sequencial. Além disso, é difícil a aquisição de padrões de referência e de padrões internos os quais são necessários para esses métodos. Quando se trata de determinação de NPS, a prioridade pode não ser a quantificação das substâncias com potencial de risco, mas sim evidenciar o consumo em uma determinada população e identificar os locais de ocorrência das detecções [47; 49].

Recentemente, foram desenvolvidas as técnicas cromatográficas microfluídicas, tal como a microcromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas em tandem (μ LC-MS/MS). Esta técnica permite obter menores limites de detecção e quantificação quando comparado com a cromatografia líquida de ultra alta eficiência acoplada à espectrometria de massas em tandem (UHPLC-MS/MS) convencional. O aumento da sensibilidade se deve a redução do diâmetro interno da coluna cromatográfica e a vazão do nível (μ L.min⁻¹). A μ LC apresenta diversas vantagens, como: menor tempo de análise e de volume de fase móvel, maior sensibilidade, menor necessidade de amostra e fácil integração com a espectrometria de massa. Por essas razões, a μ LC pode ser uma técnica promissora para o desenvolvimento de metodologias analíticas mais sustentáveis, graças à redução no uso de solventes orgânicos e no volume de amostra. No entanto, tem como limitações, em

comparação com o UHPLC convencional, o tempo de análise que pode ser maior e que as dimensões menores das colunas, tornam a composição da amostra um fator crítico que pode impactar a eficiência das separações na μ LC [48].

Pela primeira vez, no trabalho desenvolvido por Celma et al [48], foi realizada uma comparação detalhada entre a μ LC e a UHPLC, ambas acopladas à espectrometria de massas em tandem, considerando sensibilidade e reprodutibilidade no contexto da WBE. Foi verificado um introduzida no sistema de separação, a maior sensibilidade e alinhamento com princípios da química verde (menor tempo de análise e de volume de solvente utilizado) apontam para o potencial em aplicações futuras,

aumento médio de 14 vezes na sensibilidade para o μ LC-MS/MS com base nos dados normalizados de massa. Quando o desempenho geral do método foi avaliado usando dados não normalizados, a sensibilidade do μ LC-MS/MS foi, em média, 4,5 vezes maior. No entanto, desvios significativos no tempo de retenção (até 0,4 minutos) comprometeram a reprodutibilidade e a robustez do método μ LC-MS/MS na análise de águas residuais. Apesar de o desempenho do μ LC-MS/MS neste estudo ter sido bastante influenciado pela quantidade de matriz especialmente na detecção de analitos em concentrações extremamente baixas.

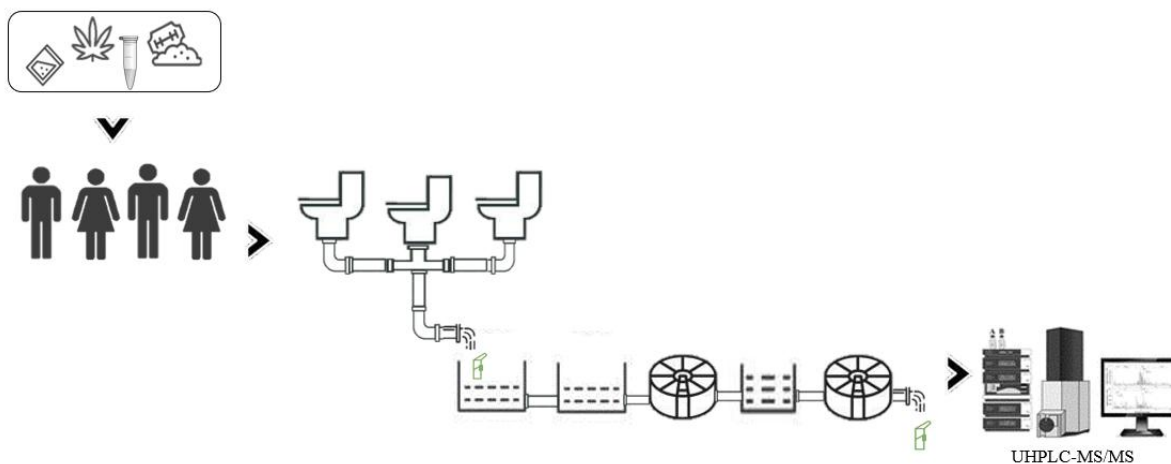


Figura 4. Desenho esquemático da coleta da amostra de água residual, sendo estas na caixa de entrada e após o tratamento. As drogas consumidas por uma população são excretadas via urina e fezes, coletadas no sistema de esgoto. As amostras passam por processos de pré-tratamento, filtração e concentração, antes da análise química por UHPLC-MS/MS para detecção e quantificação de drogas e seus metabólitos.

4. CONCLUSÃO

Foi possível concluir que a realização da WBE é importante para o monitoramento do consumo de NPS de uma determinada população, uma vez que abrange várias drogas de abuso (por exemplo: fenetilaminas, catinonas sintéticas, opioides sintéticos e canabinoides sintéticos), assim como a frequência de detecção, o que possibilita verificar a tendência de consumos persistentes e a evolução, auxiliando nas intervenções direcionadas e políticas de saúde pública. Os biomarcadores utilizados variaram entre as substâncias parentais e seus metabólitos, sendo a escolha baseada na estabilidade e especificidade de cada analito, por exemplo. Com relação às técnicas analíticas, predominantemente incluem a cromatografia em fase líquida acoplada à espectrometria de massas em tandem e a extração em fase sólida, as quais oferecem seletividade e especificidade necessária para detecção de NPS em matrizes complexas, como as águas residuais.

Logo, nota-se a necessidade de contínuas atualizações metodológicas e do desenvolvimento de técnicas

analíticas para o monitoramento eficaz de NPS, contribuindo assim para a compreensão do impacto destas substâncias na saúde pública.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao CNPQ e ao Programa Institutos Nacionais de Ciência e Tecnologia (código: 465450/2014-8 - INCT Ciências Forenses) pelo apoio financeiro.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] M.A Yonamine Saliva como espécime biológico para monitorar o uso de álcool, anfetamina, metanfetamina, cocaína e maconha por motoristas profissionais. *Tese*, Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo. São Paulo (2004).
- [2] I. Campestrini; W.F. Jardim. Occurrence of cocaine and benzoylecgonine in drinking and source water in the São Paulo State region, Brazil. *Science of the total environment* **576**: 374–380 (2017).

- [3] UNODC - United Nations Office on Drugs and Crime (2015). Early Warning Advisory on NPS, 2015. Retirado em 12/07/2023, de <https://www.unodc.org/LSS/Page/NPS>
- [4] GDS – Global Drug Survey 2021. Retirado em 12/07/2023, de https://www.globaldrugsurvey.com/wp-content/uploads/2021/12/Report2021_global.pdf
- [5] European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). European Drug Report 2019: Trends and Developments. Publications Office of the European Union, Luxemburgo, 2019. Retirado em 12/07/2023, de https://www.emcdda.europa.eu/publications/edr/trends-developments/2019_en
- [6] Ministério da Justiça e Segurança Pública (MJSP) – Polícia Federal (PF). Drogas sintéticas – Relatório 2018. 2018. Retirado em 15/09/2024, de https://www.gov.br/pf/pt-br/aceso-a-informacao/acoes-e-programas/relatorio-de-quimica-forense/relatorio-de-quimica-forense-2018/drogas_sinteticas_2018.pdf
- [7] Ministério da Justiça e Segurança Pública (MJSP) – Polícia Federal (PF). Drogas sintéticas – Relatório 2020. 2020. Retirado em 15/09/2024, de https://www.gov.br/pf/pt-br/aceso-a-informacao/acoes-e-programas/relatorio-de-quimica-forense/relatorio-de-quimica-forense-2020/relatorio_drogas_sinteticas_2020.pdf
- [8] UNODC - United Nations Office on Drugs and Crime (2016). World Drug Report 2016. Retirado em 10/06/2023, de <http://www.unodc.org/wdr2016/>
- [9] UNODC - United Nations Office on Drugs and Crime (2015). Early Warning Advisory on NPS, 2015. Retirado em 03/03/2023, de <https://www.unodc.org/LSS/Page/NPS>
- [10] BRASIL. Fentanil: caracterização e presença no Brasil. 4º Informe do Sistema de Alerta Rápido sobre Drogas (SAR). Maio de 2023. Retirado em 21/05/2023, de https://www.gov.br/mj/pt-br/assuntos/sua-protecao/politicas-sobre-drogas/subsistema-de-alerta-rapido-sobre-drogas-sar/4o_informe_sar-02-05-2023.pdf
- [11] ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Relatório de Atividades 2017/2018. Grupo de Trabalho para Classificação de Substâncias Controladas. Portaria nº 898/2015. Diário Oficial da União. nº 150, seção 2, p. 37. 2019.
- [12] R. Bulcão; S.C. Garcia; R.P. Limberger; M. Baierle; M.D. Arbo; A.A.M. Chasin; F.V. Thiesen; R. Tavares. Designer drugs: aspectos analíticos e biológicos. *Quim. Nova* **35**: 149-158 (2012).
- [13] EUROPEAN UNION DRUGS AGENCY (EMCDDA). Assessing illicit drugs in wastewater: advances in wastewater-based drug epidemiology. Office for Official Publications of the European Communities, Lisbon, Luxembourg, 2016. Retirado em 03/12/2024, de https://www.euda.europa.eu/publications/insights/assessin-g-drugs-in-wastewater_en
- [14] K.J. Bisceglia; G. Kroening; B. Subedi. GC-MS methods for monitoring illicit drug biomarkers in wastewater: a critical review. *Wastewater-Based Epidemiology: Estimation of Community Consumption of Drugs and Diets. ACS Symposium Series* **1319**: 51-77 (2019).
- [15] F. Hernández; S. Castiglioni; A. Covaci; P. Voogt; E. Emke; B. Kasprzyk-hordern; O. Christoph; M. Reid; J. Sancho; K.V. Thomas; A.L.N. van Nuijs; E. Zuccato; L. Bijlsma. Mass spectrometric strategies for the investigation of biomarkers of illicit drug use in wastewater. *Mass Spectrom. Rev.* **42**: 144-188 (2018).
- [16] R. Bade; M. Ghetia; L. Nguyen; B.J. Tschärke; J.M. White; C. Gerber. Simultaneous determination of 24 opioids, stimulants and new psychoactive substances in wastewater. *MethodsX* **6**: 953-960 (2019).
- [17] CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DE SÃO PAULO. Grupo Técnico de Trabalho de Toxicologia do CRF-SP. Informe técnico sobre substâncias contaminantes na água potável. 2022. Retirado em 23/07/2022, de http://www.crfsp.org.br/images/informe_tecnico_substancias_aguapotavel.pdf
- [18] C.C. Souza; S.F. Aquino; S.Q. Silva. Ensaios toxicológicos aplicados à análise de água contaminadas por fármacos. *Eng. Sanit. Ambient.* **25**: 217-228 (2020).
- [19] R.Y. Krishnan; S. Manikandan; R. Subbaiya; M. Biruntha; R. Balachandar; N. Karmegam. Origin, transport and ecological risk assessment of illicit drugs in the environment – A review. *Chemosphere* **311**: 1-13, (2023).
- [20] C. Chen; C. Guo; Z. Sol; J. Xu. Occurrence, bioaccumulation and toxicological effect of drugs of abuse in aquatic ecosystem: A review. *Environmental Research* **200**: 1-15 (2021).
- [21] S. Castiglioni; L. Bijlsma; A. Covaci; E. Emke; F. Hernández; M. Reid. Evaluation of uncertainties associated with the determination of community drug use through the measurement of sewage drug biomarkers. *Environ. Sci. Technol* **47**: 1452-1460 (2013).
- [22] E.G. Campos; E.C.P. De Martinis; B.S. De Martinis. Forensic analysis of illicit drugs and novel psychoactive substances in wastewater: a review of toxicological, chemical and microbiological aspects. *Brazilian Journal of Analytical Chemistry* **9**: 15-34 (2022).
- [23] N. Bishop; T. Jones-lepp; M. Margetts; J. Sykes; D. Alvarez; D.E. Keil. Wastewater-based epidemiology pilot study to examine drug use in Western United States. *Sci. Total Environ.* **25**: 1-8 (2020).
- [24] E. Daghir; M.J. Markuszewski. Disposition of Drugs of abuse and Their Metabolites in Wastewater as a Method of the Estimation of Drug Consumption. *Current Drug Metabolism* **11**: 629-638 (2010).
- [25] E.G. Campos; O.G.G. Almeida; B.S. De Martinis; E.C.P. De Martinis. Cocaine esterase occurrence in global

- wastewater microbiomes and potential for biotransformation of novel psychoactive substances. *Environmental microbiology reports* **14**: 98-109 (2022).
- [26] A.S.C. Löve; V. Ásgrímsson; K. Ólafsdóttir. Illicit drug use in Reykjavik by wastewater-based epidemiology. *Science of the Total Environment* **83**: 1-9, (2022).
- [27] F.F. Sodré; R.S. Feitosa; W.F. Jardim; A.O. Maldaner. Wastewater-Based Epidemiology of Cocaine in the Brazilian Federal District: Spatial Distribution, Weekly Variation and Sample Preservation Strategies. *J. Braz. Chem. Soc* **29**: 2287 – 2298 (2018).
- [28] E. Gracia-lor; N.I. Rousis; E. Zuccato; S. Castiglioni. Monitoring caffeine and nicotine use in a nationwide study in Italy using wastewater-based epidemiology. *Science of The Total Environment* **747**: 1-8 (2020).
- [29] C. Davidson. New psychoactive substances. *Progress in Neuro- Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. **39**: 219-220 (2012).
- [30] M. Coppola; R. Mondola. Research chemicals marketed as legal highs: the case of piperidol derivatives. *Toxicology Letters* **212**: 57-60 (2012).
- [31] J.L. Costa; R. Lanaro; S.O.S. Cazenave. Drogas sintéticas. In: S. Oga, M.M.A. Camargo, J.A.O. Batistuzzo. Fundamentos de Toxicologia. São Paulo: Editora Atheneu, Cap. 4.11, p. 459 – 475 (2014).
- [32] ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Relatório de Atividades 2017/2018. Grupo de Trabalho para Classificação de Substâncias Controladas. Portaria nº 898/2015. Diário Oficial da União. nº 150, seção 2, p. 37. 2019. Retirado em 10/10/2024, de <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/controlados/novas-substancias/arquivos/6669json-file-1>
- [33] M.P. Souza; L.N.B. Costa; J.J. Zacca. Análises de Novas Substâncias Psicoativas (NSP). In: A.T. Bruni; J.A. Velho; M.F. Oliveira. Fundamentos de Química Forense. 2. Ed. Campinas: Millennium Editora. Cap. 4, p. 57-71 (2019).
- [34] M.J. Reid; J.A. Baz-lomba; Y. Ryu; K.V. Thomas. Using biomarkers in wastewater to monitor community drug use: A conceptual approach for dealing with new psychoactive substances. *Science of the Total Environment* **487**: 651-658 (2014).
- [35] L. Kankaanpää; K. Ariniemi; M. Heinonen; K. Kuoppasalmi; T. Gunnar. Use of illicit stimulant drugs in Finland: A wastewater study in ten major cities. *Science of the Total Environment*. **487**: 696-702, 2014.
- [36] J. Kinyua; A. Covaci; W. Maho; A.K. McCall; H. Neels; A.L.N. Van Nuijs. Sewage-based epidemiology in monitoring the use of new psychoactive substances: validation and application of an analytical method using LC-MS/MS. *Drug Testing and Analysis* **7**: 812-818 (2015).
- [37] S. Castiglioni; A. Borsotti; I. Senta; E. Zuccato. Wastewater analysis to monitor spatial and temporal patterns of use of two synthetic recreational drugs, ketamine and mephedrone, in Italy. *Environmental Science & Technology*. **49**: 5563-5570 (2015).
- [38] V.L. Borova; P. Gago-Ferrero; C. Pistos; N.S. Thomaidis. Multi-residue determination of 10 selected new psychoactive substances in wastewater samples by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Talanta* **144**: 592-609 (2015).
- [39] I. González-Mariño; E. Gracia-Lor; N. Rousis; E. Castrignanò; K.V. Thomas; J.B. Quintana; B. Kasprzyk-Hordern; E. Zuccato; S. Castiglioni. Wastewater-based epidemiology to monitor synthetic Cathinones use in Different European Countries. *Environmental Science & Technology* **50**: 10089–10096 (2016).
- [40] M. Andrés-Costa; V. Andreu; Y. Picó. Analysis of psychoactive substances in water by information dependent acquisition on a hybrid quadrupole time-of-flight mass spectrometer. *Journal of Chromatography A* **1461**: 98-106 (2016).
- [41] R. Bade; L. Bijlma; J.V. Sancho; J.A. Baz-Lomba; S. Castiglioni; E. Castrignano; A. Causanilles; Gracia-Lor; B. Kasprzyk-Hordern; J. Kinyua; A.K. McCall; A.L.N. Van Nuijs; C. Ort; B.G. Plósz; P. Ramin; N.L. Rousis; Y. Ryu; K.V. Thomas; P. Voogt; E. Zuccato; F. Hernández. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry determination of synthetic cathinones and phenethylamines in influent wastewater of eight European cities. *Chemosphere* **168**: 1032-1041 (2017).
- [42] T. Gao; P. Du; Z. Xu; X. Li. Occurrence of new psychoactive substances in wastewater of major Chinese cities. *Science of the Total Environment* **575**: 963-960 (2017).
- [43] A. Causanilles; J. Kinyua; C. Ruttkies; A.L.N. Van Nuijs; E. Emke; A. Covaci; P. Voogt. Qualitative screening for new psychoactive substances in wastewater collected during a city festival using liquid chromatography coupled to high-resolution mass spectrometry. *Chemosphere* **184**: 1186-1193 (2017).
- [44] A. Causanilles; C. Ruepert; M. Ibáñez; E. Emke; F. Hernández; P. Voogt. Occurrence and fate of illicit drugs and pharmaceuticals in wastewater from two wastewater treatment plants in Costa Rica. *Science of the Total Environment* **599-600**: 98-107 (2017).
- [45] E. Archer; E. Castrignanò; B. Kasprzyk-Hordern; G.M. Wolfaardt. Wastewater-based epidemiology and enantiomeric profiling for drugs of abuse in South African wastewaters. *Science of the Total Environment* **625**: 792-800 (2018).
- [46] R. Bade; B.J. Tschärke; J.M. White; S. Grant; J.F. Mueller; J. O'Brien; K.V. Thomas; C. Gerber. LC-HRMS suspect screening to show spatial patterns of New

- Psychoactive Substances use in Australia. *Science of the Total Environment* **650**: 2181-2187 (2019).
- [47] R. Bade; P. Stockham; B. Painter; A. Celma; Bijlsma; F. Hernandez; J.M. White; C. Gerber. Investigating the appearance of new psychoactive substances in South Australia using wastewater and forensic data. *Drug Test Anal* **11**: 250-256 (2019).
- [48] A. Celma; J.V. Sancho; N. Salgueiro-González; S. Castiglioni; E. Zuccato; F. Hernández; L. Bijlsma. Simultaneous determination of new psychoactive substances and illicit drugs in sewage: Potential of micro-liquid chromatography tandem mass spectrometry in wastewater-based epidemiology. *Journal of Chromatography A* **1602**: 300-309 (2019).
- [49] R. Bade; M. Ghetia; L. Nguyen; B. Tschärke; J.M. White; C. Gerber. Simultaneous determination of 24 opioids, stimulants and new psychoactive substances in wastewater. *MethodsX* **6**: 953-960 (2019).
- [50] K. Diamanti; R. Aalizadeh; N. Alygizakis; A. Galani; M. Mardal; N.S. Thomaidis. Wide-scope target and suspect screening methodologies to investigate the occurrence of new psychoactive substances in influent wastewater from Athens. *Science of the Total Environment* **685**: 1058-1065 (2019).
- [51] R. Bade; A. Abdelaziz; L. Nguyen; A.J. Pandopulos; J.M. White; C. Gerber. Determination of 21 synthetic cathinones, phenethylamines, amphetamines and opioids in influent wastewater using liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry. *Talanta* **208**: 1-8 (2020).
- [52] P. Brandeburová; I. Bodík; I. Horáková; D. Zabka; S. Castiglioni; N. Salgueiro-González; E. Zuccato; V. Spalková; T. Mackulak. Wastewater-based epidemiology to assess the occurrence of new psychoactive substances and alcohol consumption in Slovakia. *Ecotoxicology and Environmental Safety* **200**: 1-8 (2020).
- [53] A.B. Montgomery; C.E. O'Rourke; B. Subedi. Basketball and drugs: wastewater-based epidemiological estimation of discharged drugs during basketball games in Kentucky. *Science of the Total Environment* **752**: 1-7 (2021).
- [54] R. Bade; J.M. White; L. Nguyen; B.J. Tschärke; J.F. Mueller; J.W. O'Brien; K.V. Thomas; C. Gerber. Determining changes in new psychoactive substance use in Australia by wastewater analysis. *Science of the Total Environment* **731**: 1-9 (2020).
- [55] A. Sulej-Suchomska; A. Klupezyńska; P. Dereziński; J. Matysiak; P. Przybyłowski; Z.J. Kokot. Urban wastewater analysis as an effective tool for monitoring illegal drugs, including new psychoactive substances, in the Eastern European region. *Nature Research* **10**: 1-12 (2020).
- [56] L. Bijlsma; A. Celma; S. Castiglioni; N. Salgueiro-González; L. Bou-Iserte; J.A. Baz-Lomba; M.J. Reid; M.J. Dias; A. Lopes; J. Matias; L. Pastor-Alcañiz; J. Radonit; M.T. Sekulic; T. Shine; A.L.N. Van Nuijs; F. Hernandez; E. Zuccato. Monitoring psychoactive substance use at six European festivals through wastewater and pooled urine analysis. *Science of The Total Environment* **725**: 1-10 (2020).
- [57] C.E. O'Rourke; B. Subedi. Occurrence and mass loading of synthetic opioids, synthetic cathinones, and synthetic cannabinoids in wastewater treatment plants in four U.S. communities. *Environ Sci Technol* **54**: 6661-6670 (2020).
- [58] R. Bade; J.M. White; C. Gerber. How the recreational stimulant market has changed: case study in Adelaide, Australia 2016-2019. *Science of the Total Environment* **757**: 1-8 (2021).
- [59] P. Du; X. Liu; G. Zhong; Z. Zhou; M.W. Thomes; C.W. Lee; C.W. Bong; X. Zhang; F. Hao; X. Li; G. Zhang; P.K. Thai. Monitoring consumption of common illicit drugs in Kuala Lumpur, Malaysia, by wastewater-based epidemiology. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **17**: 1-12 (2020).
- [60] S. Castiglioni; N. Salgueiro-González; L. Bijlsma; A. CELMA; E. Gracia-Lor; M. Beldean-Galea; T. Mackulak; E. Emke; E. Heath; B. Kasprzyk-Hordern; A. Petkovic; F. Poretti; J. Rangelov; M. M. Santos; M. Sremacki; K. Styszko; F. Hernández; E. Zuccato. New psychoactive substances in several European populations assessed by wastewater-based epidemiology. *Water Research* **195**: 1-9 (2021).
- [61] J. Brett; K.J. Siefried; A. Healey; M.E. Harrod; E. Franklin; M.J. Barratt; J. Masters; L. Nguyen; S. Adiraju; C. Gerber. Wastewater analysis for psychoactive substances at music festivals across New South Wales, Australia in 2019-2020. *Clinical Toxicology* **60**: 440-445 (2022).
- [62] T.X. Shao; H. Yu; J.G. Lin; X.P. Kong; Z. Wang; D.G. Wang. Presence of the ketamine analog of 2-fluorodeschloroketamine residues in wastewater. *Drug Test. Anal.* **13**: 1650-1657 (2021).
- [63] L. Bijlsma; Y. Picó; V. Andreu; A. Celma; Estévez-Danta; I. González-Mariño; F. Hernández; M.L. Alda; E. López-García; R.M. Marcé; M. Miró; R. Montes; U.P.S. Román-Landa; E. Pitarch; E. Pocurull; C. Postigo; A. Prieto; A. Rico; R. Rodil; Y. Valcárcel; M. Ventura; J.B. Quintana. The embodiment of wastewater data for the estimation of illicit drug consumption in Spain. *Science of the Total Environment* **772**: 1-13 (2021).
- [64] Q. Zeng; Y. R; Z. Wang; J. Liu; Y. Zhang; W. Lin; J. Gao; K.V. Thomas; P.K. Thai. Assessing patterns of illicit drug use in a Chinese city by analyzing daily wastewater samples over a one-year period. *Journal of Hazardous Materials* **417**: 1-8 (2021).
- [65] T. Boogaerts; M. Quireyns; F. Maes; M. Laimou-Geraniou; N.V. Wichelen; E. Hearth; B. Pussig; B. Aertgeerts; A. Covaci; A.L.N. Van Nuijs. Optimization, validation and application of a high-throughput 96-well

- elution protocol for the quantification of psychoactive substances in influent wastewater. *Drug Testing and Analysis* **240**: 240-246 (2023).
- [66] BADE, R.; BAGLESHAM, G.; SHIMKO, K.M.; MUELLER, J. Quantification of new psychoactive substances in Australian wastewater utilizing direct injection liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry. *Talanta*. v. 251, p. 1-8, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2022.123767>
- [67] N. Salgueiro-González; E. Zuccato; S. Castiglioni. Nationwide investigation on the use of new psychoactive substances in Italy through urban wastewater analysis. *Science of the Total Environment* **843**: 1-9 (2022).
- [68] X. Li; L. Feng; X. Fan; J. Huang; Y. Du. Wastewater-based monitoring of 2-fluoro-deschloroketamine abuse from 2019 to 2021 in a southern Chinese province. *Science of the Total Environment* **826**: 1-9 (2022).
- [69] T. Verovsek; A. Celma; D. Heath; E. Heath; F. Hernández; L. Bijlsma. Screening for new psychoactive substances in wastewater from educational institutions. *Environmental Research* **237**: 1-7 (2023).
- [70] R. Bade; N. Rousis; S. Adhikari; C. Baduel; L. Bijlsma; B. Bizani; T. Boogaerts; D.A. Bugard; S. Castiglioni; A. Chappell; A. Covaci; E.M. Driver; F.F. Sodre; D. Fatta-Kassinos; A. Galani; C. Gerber; E. Gracia-Lor; E. Gracia-Marín; R.U. Halden; E. Heath; F. Hernandez; E. Jaunay; F.Y. Lai; H.J. Lee; M. Laimou-Geraniou; J.E. Oh; K. Olafsdottir; K. Phung; M.P. Castro; M. Psychoudaki; X. Shao; N. Salgueiro-Gonzalez; R.S. Feitosa; C.S. Gomes; B. Subedi; A.S.C. Löve; N. Thomaidis; D. Tran; A. Van Nuijs; T. Verovsk; D. Wang; J.M. White; V. Yargeau; E. Zuccato; J.F. Mueller. Three years of wastewater surveillance for new psychoactive substances from 16 countries. *Water Research X* **19**: 1-10 (2023).
- [71] Y.C. Chen; J.Y. Hsu; C.W. Chang; P.Y. Chen; Y.C. Lin; I.L. Hsu; C.J. Chu; Y.P. Lin; P.C. Liao. Investigation of the New Psychoactive Substances (NPS), other illicit drugs, and drug-related compounds in a Taiwanese wastewater sample using high-resolution mass-spectrometry-based targeted and suspect screening. *Molecules* **28**: 1-10 (2023).
- [72] R. Bade; G. Eaglesham; K.M. Shimko; J. Mueller. Quantification of new psychoactive substances in Australian wastewater utilizing direct injection liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry. *Talanta* **251**: 1-8 (2023).
- [73] N. Rousis; R. Bade; I. Romero-Sanchez; J.F. Mueller; N.S. Thomaidis; K.V. Thomas; E. Gracia-Lor. Festivals following the easing of COVID-19 restrictions: prevalence of new psychoactive substances and illicit drugs. *Environment International* **178**: 1-8 (2023).
- [74] B. Moslah; O. Smaoui; M.A. Nouioui; M. Araoud; N. Chaouali; M. Laribi; D. Amira; N.B. Salah; A. Hedhili. Sewage analysis as an alternative tool for assessing drug of abuse and new psychoactive substances in Tunisia. *Forensic Science International* **347**: 1-11, (2023).
- [75] I. Senta; I. Krizman-Matasic; P. Kostanjevecki; I. Gonzalez-Mariño; R. Rodil; J.B. Quintana; I. Mikac; S. Terzic; M. Ahel. 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* **892**: 1-10 (2023).
- [76] N. Salgueiro-Gonzalez; F. Béen; L. Bijlsma; T. Boogaerts; A. Covaci; J.A. Baz-Lomba; B. Kasprzyk-Hordern; J. Matias; C. Ort; I. Bodik; E. Heath; K. Styszko; E. Emke; F. Hernández; A.L.N. Van Nuijs; S. Castiglioni. Influent wastewater analysis to investigate emerging trends of new psychoactive substances use in Europe. *Water Research* **254**: 1-11 (2024).
- [77] R. Bade; D. Van Herwerden; N. Rousis; S. Adhikari; D. Allen; C. Baduel; L. Bijlsma; T. Boogaerts; D. Bugard; A. Chappell; E.M. Driver; F.F. Sobre; D. Fatta-Kassinos; E. Gracia-Lor; E. Gracia-Marín; R.U. Halden; E. Heath; E. Jaunay; A. Krotulski; F.Y. Lai; A.S.C.; Löve; J.W. O'Brien; J.E. Oh; D. Pasin; M.P. Castro; M. Psychoudaki; N. Salgueiro-Gonzalez; C.S. Gomes; B. Subedi; K.V. Thomas; N. Thomaidis; D. Wang; V. Yargeau; S. Samanipour; J. Mueller. Workflow to facilitate the detection of new psychoactive substances and drugs of abuse in influent urban wastewater. *Journal of Hazardous Materials* **469**: 1-11 (2024).
- [78] T.T. Ting; P.C. Chen; Y.C. Chang; P.J. Chang; H.C. Li; S.H. Chen; P.C. Chen; H.T. Chu; P.Y. Chuang; Y.H. Liu; P.S. Chen. Wastewater-based epidemiology to monitor 68 NPS/conventional drug use in Taipei metropolitan area in Taiwan during and after COVID-19 pandemic. *Journal of Hazardous Materials* **476**: 1-13 (2024).
- [79] D. Nadarajan; J. O'Brien; S. Cresswel; B. Kele; J. Mueller; R. Bade. Application of design of experiment for quantification of 71 new psychoactive substances in influent wastewater. *Analytica Chimica Acta* **1321**: 1-14 (2024).
- [80] R. Bade; D. Nadarajan; E.M. Driver; R.U. Halden; C. Gerber; A. Krotulski; W. Hall; J.F. Mueller. Wastewater-based monitoring of the nitazene analogues: first detection of protonitazene in wastewater. *Science of the Total Environment* **920**: 1-4 (2024).
- [81] H. Wang; T. Huo; H. Tao; H. Yang. Monitoring the dynamics of ketamine analogues use in China through wastewater analysis: the emergence of 2-FDCNEK e 2-MDCK. *Science of the Total Environment* **957**: 1-8 (2024).
- [82] ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Relatório de Atividades 2015/2016. Grupo de Trabalho para Classificação de Substâncias Controladas. Portaria nº

- 898/2015. p. 7. 2017. Retirado em 10/10/2024, de <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/controlados/novas-substancias/arquivos/6668json-file-1>
- [83] UNODC - United Nations Office on Drugs and Crime (2021). Global Smart Update - Regional diversity and the impact of scheduling on NPS trends. Retirado em 27/11/2024, de https://www.unodc.org/documents/scientific/GlobalSMA_RT_25_web.pdf
- [84] EUROPEAN UNION DRUGS AGENCY (EMCDDA). European Drug Report: Trends and Developments. Office for Official Publications of the European Communities, Lisbon, Luxembourg, 2019. Retirado em 27/11/2024, de https://www.drugsandalcohol.ie/30619/1/EMCDDA_2019.pdf
- [85] Ministério da Justiça e Segurança Pública (MJSP) – Polícia Federal (PF). Drogas sintéticas – Relatório 2021. 2021. Retirado em 19/09/2024, de https://www.gov.br/pf/pt-br/acesso-a-informacao/acoes-e-programas/relatorio-de-quimica-forense/relatorio-de-quimica-forense-2021/relatorio_drogas_sinteticas_2021__versao_final__revisado_ljm__edb_assinado_assinado.pdf
- [86] J.R.H. Archer; S. Hudson; D.M. Wood; P.I. Dargan. Analysis of urine from pooled urinals – a novel method for the detection of novel psychoactive substances. *Curr. Drug Abuse Rev* **6**: 86-90 (2013).
- [87] J.L. Rourke; C.J. Sinal. Biotransformation/metabolismo. *Encyclopedia of Toxicology* **3**: 490-502 (2014).
- [88] S. Otlés; V.H. Özyurt. Biotransformation in the production of secondary metabolites. *Studies in Natural Products Chemistry* **68**: 435-457 (2021).
- [88] M. Yousuf; W. Jamil; K. Mammadova. Microbial Bioconversion: A região-specific method for novel drug design and toxicological study of metabolites. *Current Pharmaceutical Biotechnology* **20**: 1156-1162 (2019).
- [89] K.E. Grafinger; A. Wilke; S. König; W. Weinmann. Investigating the ability of the microbial model *Cunninghamella elegans* for the metabolism of synthetic tryptamines. *Drug Test. Anal* **11**: 721-729 (2019).
- [90] E.G. Campos; O.G.G. Almeida; B.S. De Martinis; E.C.P. De Martinis. Cocaine esterase occurrence in global wastewater microbiomes and potential for biotransformation of novel psychoactive substances. *Environmental microbiology reports* **14**: 98-109 (2022).
- [91] F.Y. Lai; C. Erratico; J. Kinyua; J.F. Mueller; A. Covaci; A.L.N. Van Nuijs. Liquid chromatography-quadrupole time-of-flight mass spectrometry for screening in vitro drug metabolites in humans: investigation on seven phenethylamine-based designer drugs. *Journal of Pharmaceutica and Biomedical Analysis* **114**: 355-375 (2015).
- [92] M. Mardal; B. Miserez; R. Bade; T. Portolés; M. Bischoff; F. Hernández; M.R. Meyer. 3-Fluorophenmetrazine, a fluorinated analogue of phenmetrazine: studies on *in vivo* metabolism in rat and human, *in vitro* metabolism in human CYP isoenzymes and microbial biotransformation in *Pseudomonas Putida* and wastewater using GC and LC coupled to (HR)-MS techniques. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. **128**: 485-495 (2016).
- [93] J. Kinyua; N. Nogueira; A.K. McCall; T. Boogaerts; C. Ort; A. Covaci; A.L.N. Van Nuijs. Investigating in-sewer transformation products formed from synthetic cathinones and phenethylamines using liquid chromatography coupled to quadrupole time-of-flight mass spectrometry. *Science of the Environment* **634**: 331-340 (2018).
- [94] N. Verma; N. Arya; V. Singh. Solid-phase microextraction. In: JAIN, R.; KABIR, A. Green Analytical Methods and Miniaturized Sample Preparation Techniques for Forensic Drug Analysis. Elsevier (2024).
- [95] L. Bijlsma; R. Bade; F. Been; A. Celma; S. Castiglioni. Perspectives and challenges associated with the determination of new psychoactive substances in urine and wastewater – a tutorial. *Analytica Chimica Acta* **145**: 132-147 (2021).
- [96] W.R. Barrionuevo; F.M. Lanças. Extração em fase sólida (SPE) e micro extração em fase sólida (SPME) de piretróides em água. *Quím. Nova* **24**: 172-175 (2001).
- [97] C. Ort; L. Bijlsma; S. Castiglioni; A. Covaci; P. de Voogt; E. Emke; F. Hernández; M. Reid; A.L.N. Van Nuijs; K.V. Thomas; B. Kasprzyk-Hordern. Wastewater Analysis for Community-Wide Drugs Use Assessment. In: H.H. Maurer; S.D. Brandt. *New Psychoactive Substances: Pharmacology, Clinical, Forensic and Analytical Toxicology Springer* 543-566 (2018).
- [98] C.H. Collins. Princípios básicos de cromatografia. In: C.H. Collins; G.L. Braga; P.S. Bonato. Introdução à métodos cromatográficos. Editora da UNICAMP 11-28 (1997).
- [99] PRISMA. Retirado em 05/10/2025, de <https://www.prisma-statement.org/>
- [100] N. Salgueiro-Gonzalez; F. Béen; L. Bijlsma; T. Boogaerts; A. Covaci; J.A. Baz-Lomba; B. Kasprzyk-Hordern; J. Matias; C. Ort; I. Bodík; E. Hearth; K. Styszko; E. Emke; F. Hernández; A. Nuijs; S. Castiglioni. Influent wastewater analysis to investigate emerging trends of new psychoactive substances use in Europe. *Water Research* **254**: 1-11 (2024).

APÊNDICES

TABELA 2. Novas substâncias psicoativas, drogas de abuso tradicionais e produtos farmacêuticos com potencial de abuso e biomarcadores analisados na WBE.

Referência	Novas substâncias psicoativas	Drogas de abuso tradicionais e produtos farmacêuticos com potencial de abuso	Biomarcadores
[35]	Fenetilaminas: MDPV; Catinonas sintéticas: metilona	Cocaína, anfetamina, MDMA e Cannabis.	As substâncias químicas inalteradas e os metabólitos da cocaína (benzoilecgonina) e da metadona (EDDP).
[36]	Análogos da cetamina: MXE; Catinonas sintéticas: butilona, etilona e metilona; Anfetaminas sintéticas: MPA, PMMAe PMA.	-	As substâncias químicas inalteradas.
[37]	Catinonas sintéticas: mefedrona	Cetamina.	As substâncias químicas inalteradas e os metabólitos da cetamina (NRK e DNKET).
[38]	Canabinoides sintéticos: CP47,497, JWH-018, JWH-073, JWH-122, JWH-210, JWH-250; catinonas sintéticas: MPPP e α -PVP.	-	As substâncias químicas inalteradas.
[39]	Catinonas sintéticas: 17 catinonas sintéticas pertencentes a três famílias químicas diferentes (derivados de catinona N-alquilada, derivados de catinona 3,4-metilenodioxo-N-alquilada e derivados de catinona N-pirrolidina)	-	As substâncias químicas inalteradas.
[40]	Catinonas sintéticas: EPHED, MEP, dibutilona, nafirona, MDPV, α -PPP, α -PVP, MDPPP, 4-MePPP, 4'MePHP e MPBP; Anfetaminas sintéticas: etilamfetamina, PMA e MBDB; Fenetilaminas: 2C-B; Substâncias do tipo fenciclidinas: 4-Metoxifenciclidina (4-MeO-PCP); Análogos à cetamina: metoxetamina; Canabinoides sintéticos: JWH-018.	Anfetamina, metanfetamina, efedrina, metilfenidato, MDMA, MDA, MDEA, bufotenina, cocaína, codeína, heroína, metadona, morfina e cetamina.	As substâncias químicas inalteradas e os metabólitos: da cocaína (benzoilecgonina e ecmolina), da cocaína mais do etanol (cocaetilen) e da metadona (EDDP).

MDPV: 4-metilenodioxipirovalerona; metanfetamina, MDMA: 3,4-metilenodioximetanfetamina; MDA: metilenodioxianfetamina; MDEA: metilenodioxietilamfetamina; EDDP: 2-etilideno-1,5-dimetil-3,3-difenilpirrolidina; MXE: metoxetamina; MPA: metiopropamina; PMMA: 4-metoximetanfetamina; PMA: 4-metoxianfetamina; MPPP: 1-metil-4-fenil-4-propionoxipiperidina; α -PVP: α -pirrolidinopropiofenona; EPHED: efedrona; MEP: mefedrona MEP; PPP: α -Pirrolidinopropiofenona; MDPPP: 3',4'-Metilenodioxo- α -pirrolidinopropiofenona; 4-MePPP: 4-Metil- α -pirrolidinopropiofenona; 4'MePHP: 4'-Metil- α -pirrolidinohexanofenona; MPBP: 4-Metil- α -pirrolidinobutirofenona; MBDB: n-metil-1-(3,4-metilenodioxifenil)-2-butanamina MBDB; 2C-B: 4-Bromo-2,5-dimetoxifenetilamina; 4-MeO-PCP: 4-Metoxifenciclidina.

Continuação Tabela 2.

Referência	Novas substâncias psicoativas	Drogas de abuso tradicionais e produtos farmacêuticos com potencial de abuso	Biomarcadores
[41]	Catinonas sintéticas: N-etilcatinona, MDPV, metilona, butilona, metedrona, mfedrona, nafirona; Fenetilaminas: 25C-NBOMe, 25I-NBOMe e 25B-NBOMe.	-	As substâncias químicas inalteradas.
[42]	Catinonas sintéticas: mefedrona e MDPV; Piperazinas: benzilpiperazina, TFMPP, mCPP.	-	As substâncias químicas inalteradas.
[43]	Anfetaminas sintéticas: MMA, metilhexanamina, 4-FA; Piperazinas: mCPP; Fenetilaminas: 2C-B; Opióide sintético: fentanil; Outras substâncias: L-759.633.	MDEA, hordenina, paraxantina, cafeína, ácido ritalínico, metilfenidato, venlafaxina, clozapina, nordiazepam, oxazepam, temazepam, diazepam, anfetamina, MDA, MDMA, cetamina, cocaína, LSD, metadona.	As substâncias químicas inalteradas e os metabólitos da nicotina (cotinina), do MDMA (HMMA), da heroína (6-MAM), da cocaína (benzoilecgonina, éster metílico de ecgonina, cocaetilenol) e do Δ^9 -THC (11-nor-carboxi-THC).
[44]	Selecionaram algumas NPS para analisar, porém não foram relatados os nomes.	Cocaína, <i>Cannabis</i> , opioides e anfetamínicos,	As substâncias químicas inalteradas e metabólitos.
[45]	Catinona sintética: mefedrona	Cocaína, anfetamina, metanfetamina, efedrina, pseudoefedrina, MDMA e morfina.	As substâncias químicas inalteradas e os metabólitos da efedrina (norefedrina), do MDMA (HMMA), da metanfetamina (HMA), da heroína (6-MAM e normorfina).
[46]	Catinona sintética: 4-FMC, 4-MEC; α -PVP, butilona etilona, mefedrona, metcatinona, metilona, pentedrona; Anfetaminas sintéticas: 4-FA e metiopropamina; Canabinoides sintéticos: 5F-APINACA, 5F-APINACA mono-hidroxilado, AM-2201, JWH-018, JWH-073, UR-144, ácido N-pentanóico, Ácido N-pentanóico UR-144; Opióides sintéticos: U-47700; Análogos da cetamina: metoxetamina.	MDA	As substâncias químicas inalteradas.

MDPV: 3,4-Metilenodioxipirovalerona; 2C-B: 4-Bromo-2,5-dimetoxifenetilamina; 4-MeO-PCP: 4-Metoxifenciclidina; MDA: 3,4-metilenodioxianfetamina; MDMA: 3,4-metilenodioximetanfetamina; MDEA: metilenodioxietilamfetamina; PMA: p-metoxianfetamina; EDDP: 2-etilideno-1,5-dimetil-3,3-difenilpirrolidina; TFMPP: 1-(3-trifluorometilfenil)piperazina; mCPP: meta-clorofenilpiperazina; MMA: 3-metoxi-4-metilamfetamina; 4-FA: 4-fluoroanfetamina; 2C-B: 2,5-dimetoxi-4-bromofenetilamina; LSD: dietilamida do ácido lisérgico; HMMA: 4-hidroxi-3-metoximetanfetamina; 6-MAM: 6-monoacetilmorfina; Δ^9 -THC: Δ^9 -tetrahidrocanabinol; HMA: hidroximetanfetamina; 4-FMC: 4-fluorometcatinona; 4-MEC: 4-metiletilcatinona; α -PVP: α -pirrolidinopentiofenona.

Continuação Tabela 2.

Referência	Novas substâncias psicoativas	Drogas de abuso tradicionais e produtos farmacêuticos com potencial de abuso	Biomarcadores
[47]	Catinonas sintéticas: Butilona, mefedrona, metilenedioxipirovalerona (MDPV), metedrona, metilona, nafirona, N-etilcatinona, pentilona, etilona, α -PVP, metcatinona, dimetilona, 4-metiletatinona, β -pentedrona, N,N-dimetilcatinona, 4-fluorometcatinona, 3,4-dimetilmetcatinona e bufedrona; Anfetamina sintética: metoxetamina; Fenetilamina: MBDB.	-	As substâncias químicas inalteradas.
[48]	Catinonas sintéticas: Butilona, dimetilona, dipentilona, metilenedioxipirovalerona (MDPV), mefedrona, metedrona, metilona, n-etcatinona, α -PVP, 3,4-DiMeO- α -PVP, 4-cloro- α -PPP, 4-FMC, 4-MEC e 4-MePPP; Anfetaminas sintéticas: metoxetamina e PMMA.	Anfetamina, cocaína, cetamina, MDMA e metanfetamina	As substâncias químicas inalteradas e o metabólito da cocaína (benzoilecgonina).
[49]	Piperazinas: TFMPP; Catinonas sintéticas: α -PVP, etilona, MDPV, mefedrona, metcatinona e metilona; Anfetamina sintética: PMA.	MDA, MDMA, anfetamina, buprenorfina, cocaína, codeína, cotinina, metanfetamina, morfina, norbuprenorfina, foletrina e metadona.	As substâncias químicas inalteradas e os metabólitos: da heroína (6-MAM), da cocaína (benzoilecgonina), do fentanil (norfentanil e da oxicodona (noroxicodona).
[50]	Aminoindanos: MDAI; Arilciclohexilaminas: metoxetamina; Canabinoides sintéticos: AB-CHMINACA; Catinonas sintéticas: MePPP, metedrona; Indolalquilaminas: bufotenina - 5-OH-DMT; Fenetilaminas: 2-fenetilamina; metoxifenamina; N-etil-anfetamina; PMA; PMMA; Derivados de piperazina: MBZP; Piperidinas e pirrolidinas: etilfenidato; Opioides sintéticos: O-desmetil-tramadol; Anfetaminas sintéticas: DMAA.	DMT, gabapentina, difenidramina, GHB, memantina, orfenadrina, pregabalina, quetiapina e venlafaxina.	As substâncias químicas inalteradas.

MDPV: metilenedioxipirovalerona; α -PVP: α -pirrolidinopentiofenona; MBDB: 1,3-benzodioxolil-N-metilbutanamina; 3,4-DiMeO- α -PVP: 3,4-Dimetoxialfa-pirrolidinopentiofenona; 4-cloro- α -PPP: 4-cloro-alfa-fenilpirolidinopropiofenona; 4-FMC: 4-fluorometcatinona; 4-MEC: 4-metiletilcatinona; 4-MePPP: 4-metil-alfa-fenilpirolidinopropiofenona; PMMA: para-metoximetanfetamina; TFMPP: 3-trifluorometilfenilpiperazina; MDPV: metilenedioxipirovalerona; PMA: para-metoxianfetamina; MDA: 3,4-metilenodioxianfetamina; MDMA: 3,4-metilenodioximetanfetamina; MDAI: 5,6-metilenodioxo-2-aminoindano; MePPP: 4'-metil- α -pirrolidinopropiofenona; MBZP: metilbenzilpiperazina; DMAA: metilhexanamina; DMT: dimetiltriptamina; GHB: ácido gama-hidroxi-búterico.

Continuação Tabela 2

Referência	Novas substâncias psicoativas	Drogas de abuso tradicionais e produtos farmacêuticos com potencial de abuso	Biomarcadores
[51]	Fenetilaminas: 25-B-NBOMe, 25-C-NBOMe, 25-I-NBOMe; Catinonas sintéticas: 3-EMC, 3-metilbufedrona, 3-MMC, 4-FMC, 4-metilbufedrona, 4-MEC, bufedrona, butilona, N-etilpentilona e pentilona; Opioides sintéticos: AH-7921, butiril fentanil, furanil fentanil, U-47700 e valeril fentanil; Anfetamina sintética: 4-FA; Análogo de cetamina: metoxetamina e metiopropamina.	-	As substâncias químicas inalteradas.
[52]	Catinonas sintéticas: mefedrona, metcatinona, bufedrona, pentedrona; Fenetilaminas: 25-iP-NBOMe.	-	As substâncias químicas inalteradas.
[53]	Anfetaminas sintéticas: PEDDP, 4-metil anfetamina; Opioides sintéticos: fentanil; Catinonas sintéticas: metcatinona, 4-metil pentedrona; Piperazina sintética: mCPP.	Cocaína, anfetamina, metanfetamina, metilfenidato, morfina, metadona, oxicodona, hidrocodona, hidromorfona, buprenorfina, MDMA, MDEA, MDA, THC, aripiprazol, quetiapina, alprazolam, diazepam, oxazepam, temazepam, carbamazepina, sertralina, fluoxetina, venlafaxina, citalopram.	As substâncias químicas inalteradas e os metabólitos da cocaína (benzoilecgonina, norcocaína e cocaetileno), do Δ^9 -THC (THC-COOH e TH-OH) e do fentanil (4-anilino-N-fenilpiperidina).
[54]	Catinona sintética: 3-MMC, 4-MEC, α -PVP, butilona, etilona, mefedrona, metiopropamina, N-etilpentilona; pentedrone, pentilona; Anfetaminas sintéticas: 4-FA, metilona, PMA; Análogo da cetamina: metoxetamina.	-	As substâncias químicas inalteradas
[55]	Catinona sintética: mefedrona	Cetamina, anfetamina, metanfetamina, 3,4-metilenodioxianfetamina, 3,4-metilenodioxietilhanfetamina, 3,4-metilenodioximetanfetamina	As substâncias químicas inalteradas e os metabólitos: da cocaína (benzoilecgonina), da heroína (6-AM) e do Δ^9 -THC (THC-COOH).

3-EMC: 3-etilmetcatinona; 3-MMC: 3-metilmetcatinona; 4-FMC: 4-fluorometcatinona; 4-MEC: 4-metilectatinona; 4-FA: 4-fluoroanfetamina; 25-iP-NBOMe: 25-IsoPropoxy-NBOMe; PEDDP: N-Propil-2-(2,5-dimetoxifenil)-2-aminopropano; mCPP: meta-clorofenilpiperazina; 3-MMC: 3-metilmetcatinona; α -PVP: α -pirrolidinopentiofenona; PMA: para-metoxianfetamina; MDA: 3,4-metilenodioxianfetamina; MDMA: 3,4-metilenodioximetanfetamina; MDEA: metilenodioxietilhanfetamina.

Continuação Tabela 2.

Referência	Novas substâncias psicoativas	Drogas de abuso tradicionais e produtos farmacêuticos com potencial de abuso	Biomarcadores
[56]	Catinona sintética: bufedrona, butilona, etilona, mefedrona, metcatinona, metedrona, MDPV, N-etilcatinona, nafirona, 3,4-metilenodioxo-N, N-dimetilcatinona, β -Ceto-dimetilaminorex, 3,4-DiMeO- α -PVP, 3,4-DMMC, 4-4'-DMAR, 4-cloro- α -PPP, 4-FMC e 4-MEC; Análogos da cetamina: metoxetamina, α -PVP; Anfetaminas sintéticas: metilona e PMMA; Outras substâncias: efenidina; Fenetilaminas: 25B-NBOMe, 25C-NBOMe, 25I-NBOMe, 25iP-NBOMe; Piperazinas: MePPP.	Anfetamina, metanfetamina, MDMA e cetamina.	As substâncias químicas inalteradas e os metabólitos: benzoilecgonina e THC-COOH.
[57]	Opioides/ analgésicos sintéticos: carfentanil, furanil fentanil, valeril fentanil, butiril fentanil, acetil fentanil, ciclopropil fentanil, benzil fentanil, 3'-metil fentanil, 4'-metil acetil fentanil, 4-fluoro-isobutiril fentanil, para-fluorobutiril fentanil, metoxiacetil fentanil, 4-ANPP, U-48800, U-47700; Canabinoides sintéticos: 5-fluoro MDMB-PICA, MAB-CHMINACA, MMB-FUBINACA, 5-fluoro EDMB-PINACA, (R)-5-fluoro ADB, AB-FUBINACA, MMB-CHMICA, AB-CHMINACA, ADB-FUBINACA, 5-fluoro AMB, NM2201; Catinonas sintéticas: metcatinona, etilona, mefedrona, 4-metil pentedrona, N-etilpentilona, α -pirrolidinopropiofenona, 3,4-metilenodioxipirovalerona, α -etilaminohexanofenona, 2-metil-4'-(metiltio)-2-morfolinopropiofenona, 4-cloro- α -PVP; Piperazinas: mCPP, MT-45, 5-IT, 4-MA.	Clonazepam e gabapentina.	As substâncias químicas inalteradas.
[58]	Catinona sintética: Etilona, mefedrona e N-etilpentilona	MDMA, MDA, cocaína, metanfetamina	As substâncias químicas inalteradas.

MDPV: metilenodioxipirovalerona; 3,4-DiMeO- α -PVP: 3,4-Dimetoxialfa-pirrolidinopentiofenona; 3,4-DMMC: 3,4-dimetilmetcatinona; 4-4'-DMAR: 4,4'-dimetilaminorex; 4-cloro- α -PPP: 4-cloro- α -pirrolidinopropiofenona, 4-FMC: 4-fluorometcatinona; 4-MEC: 4-metilecatinona; α -PVP: α -pirrolidinopentiofenona; PMMA: para-metoxianfetamina; MePPP: 1-(3-metoxifenil)-2-pirrolidinopropan-1-ona; mCPP : 1-(3-clorofenil) piperazina; MT-45: 1-ciclohexil-4-(1,2-difeniletil) piperazina; 5-IT: indol (5-(2-aminopropil)indol; 4-MA: 4-metilanfetamina.

Continuação Tabela 2.

Referência	Novas substâncias psicoativas	Drogas de abuso tradicionais e produtos farmacêuticos com potencial de abuso	Biomarcadores
[59]	Anfetaminas sintéticas: PMMA e metilona; Fenetilaminas: 4-iodo-2,5-dimetoxifenetilamina; Catinonas sintéticas: mefedrona e MDPV; Piperazinas: benzilpiperazina, TFMPP e CPP; Opioides sintéticos: fentanil.	Anfetamina, metanfetamina, cetamina, morfina, codeína, cocaína, MDMA, MDA, catinona, tramadol e metadona.	As substâncias químicas inalteradas e os metabólitos: norcetamina, 6-AM, benzoilecgonina e 2-etilideno-1,5-dimetil-3,3-difenilpirrolidina (EDDP),
[60]	Catinonas sintéticas: bufedrona, butilona, 4-Cl- α -PPP, DCAT, 3,4-DMMC, etcatinona, etilona, 4-FMC, mefedrona, metcatinona, metedrona, MDPV, 4-MEC, metilona, nafirona, 1-nafirona, pentedrona, pentilona, α -PVP; Fenetilaminas: 25B-NBOMe, 25C-NBOMe, 25I-NBOMe, 25iP-NBOMe, NEDPA, PMA, PMMA; Canabinoides sintéticos: 5-Fpentil-3-pir; Triptamina: 5-MeO-MiPT; Derivado do aminorex: 4,4-DMAR; Análogo da cetamina: metoxetamina.	-	As substâncias químicas inalteradas.
[61]	Opioides sintéticos: Buprenofrina; Catinonas sintéticas: etilona, mefedrona, metcatinona, <i>N</i> -etilpentilona; Anfetaminas sintéticas: metilona.	Anfetamina, cocaína, codeína, cetamina, MDA, MDMA, metanfetamina, morfina, alprazolam, clonazepam, diazepam, diclazepam, etizolam, lorazepam, quetiapina e metadona.	Substâncias químicas inalteradas e os metabólitos: benzoilecgonina, sulfato de etila, norfentanil, noroxicodona, 7-amino clonazepam, 7-amino nimetazepam, alfa-OH alprazolam, oxazepam e temazepam.
[62]	Análogo da cetamina: 2F-DCK.	Cetamina.	Substâncias químicas inalteradas.

PMMA: P-metoximetanfetamina; MDPV: 3,4-metilenodioxipirovalerona; TFMPP: 3-trifluorometilfenilpiperazina; CPP: 1-(3-clorofenil) piperazina; 4-Cl- α -PPP: 4'-cloro- α -pirrolidinopropiofenona; DCAT: N,N-dimetilcatinona; 3,4-DMMC: 3,4 dimetilmetcatinona; 4-FMC: 4-fluorometcatinona; MDPV: metilenodioxipirovalerona; 4-MEC: 4-metil-etil-catinona; α -PVP: α -pirrolidinovalerofenona; NEDPA: N-etil-1,2-difeniletilamina; PMA: parametoxianfetamina, PMMA: para-metoxi-N-metilanfetamina; 5-Fpentil-3-pir 5-fluoropentil-3-piridinoilindol; 5-MeO-MiPT: 5-metoxi-N-isopropil-N-metilriptamina; 4,4-DMAR: 4,4-dimetilaminorex; MDA: 3,4-metilenodioxianfetamina; MDMA: 3,4-metilenodioximetanfetamina; 2F-DCK: 2-fluorodesclorocetamina.

Continuação Tabela 2.

Referência	Novas substâncias psicoativas	Drogas de abuso tradicionais e produtos farmacêuticos com potencial de abuso	Biomarcadores
[63]	Catinonas sintéticas: butilona, dimetilona, dimetilpentilona, MDPV, mefedrona, metedrona, N-etilcatinona, α -PVP, 3,4-DiMeO- α -PVP, 4-cloro- α -PPP, 4-FMC, 4-MEC e 4-MePPP; Análogos da anfetamina: metilona; PMMA; Análogo da cetamina: metoxetamina.	Anfetamina, metanfetamina, MDMA, cocaína e cetamina.	Substâncias químicas inalteradas e os metabólitos: - bem como os metabólitos urinários benzoilecgonina e 11-nor-9-carboxi- Δ 9 -tetrahydrocannabinol.
[64]	Anfetamina sintética: metilona.	Anfetamina, metanfetamina, cetamina, MDMA, morfina, codeína e oxicodona.	Substâncias químicas inalteradas e os metabólitos: norcetamina, norfentanil, noroxicodona e 2-Etilideno-1,5-dimetil-3,3-difenilpirrolidina (EDDP)
[65]	Piperazina: mCPP.	MDMA, metanfetamina, amitriptilina, anfetamina, bupropion, citalopram, codeína, dihidrocodeína, hidromorfona, metiltraceno, metadona, mirtazapina, moclobemida, morfina, nortilidina, oxicodona, tilidina, tramadol, trazodona, venlafaxina.	Substâncias químicas inalteradas e os metabólitos: do tramadol (ODT), da cocaína (benzoilecgonina), da bupropiona (bupropiona-OH), do citalopram (norcitalopram), da mirtazapina (normirtazapina), da morfina (normorfina), da oxicodona (noroxicodona), PEDDP, O-DMV.
[66]	Fenetilaminas: 25C-NBOMe e 4-fluoroanfetamina; Catinonas sintéticas: 3-metilmetcatinona, butilona, dibutilona, eutilona, metcatinona, N-etileptedrona, N-etilhexedrona, N-etilpentilona e pentilona; Canabinoides sintéticos: 5F-EMB-PICA, 5F-MDMB-PICA, 5F-MDMB-PINACA, AMB FUBINACA, MDMB-4en-PINACA, cumil pegaclona e cumil-5F-pegaclona; Opioides sintéticos: 2-metil AP-237, AP-238, brorfina, isotonitazeno, metonitazeno e protonitazeno; Compostos psicoativos naturais (à base de plantas): 7-hidroximitragynina e mitragynina; Análogos da cetamina: 2F-desclorocetamina e 2-oxo-PCE.	Benzodiazepínicos (clonazepam, etizolam, flualprazolam e flubromazolam).	Substâncias químicas inalteradas.

MDPV: metilenodioxipirovalerona; α -PVP: α -pirrolidinopentiofenona; 3,4-DiMeO- α -PVP: 3,4-dimetoxi- α -pirrolidinopentiofenona; 4-cloro- α -PPP: 4-cloro- α -pirrolidinopropiofenona, 4-FMC: 4-fluorometcatinona; 4-MEC: 4-metiletatinona; 4-MePPP: 4-metil- α -pirrolidinopropiofenona; PMMA: ρ -metoximetanfetamina; MDMA: 3,4-metilenodioximetanfetamina; mCPP: meta-clorofenilpiperazina; ODT: o-desmetiltramadol; 2-OXO-PCE: 2-oxo-1-(2-feniletil)-pirrolidina-1-propanona.

Continuação Tabela 2

Referência	Novas substâncias psicoativas	Drogas de abuso tradicionais e produtos farmacêuticos com potencial de abuso	Biomarcadores
[67]	NPS das classes: opioides sintéticos (análogos do fentanil), fenetilaminas, catinonas sintéticas, canabinoides sintéticos, arilciclohexilamina, derivado de aminorex, triptaminas, piperidina e pirrolidina.	-	Substâncias químicas inalteradas e metabólitos.
[68]	Análogo da cetamina: 2-fluoro-desclorocetamina.	Cetamina.	Substância química inalterada e o seu metabólito: nor-fluoro-desclorocetamina.
[69]	Catinonas sintéticas: 3-MMC, 4-Cloro- α -PPP, Etcatinona, 3-MEC, Pentedrona, 2-MEC, 2,3-DMMC, 2,4-DMMC, 4-MDMC, Isopentedrona, N-Etilbufedrona, 2-NMC; Opioides sintéticos: levorfanol e embutramida; Análogos da cetamina: 5-IT, 6-IT; Triptaminas: AMT, N-metilriptamina; Anfetaminas sintéticas: 4-metilpirimidinol e N-acetilmetanfetamina; Compostos psicoativos naturais (à base de plantas): kavaína.	-	Substâncias químicas inalteradas.
[70]	Análogo da cetamina: 2F-desclorocetamina e metoxetamina; Catinonas sintéticas: 3-metilmetcatinona (3-MMC), 4-metiletcatinona (4-MEC), etilona, eutilona, metilenodioxipirovalerona (MDPV), mefedrona, metiopropamina, metilona, n-etilhexedrona, n-etilpentilona e pentilona; Anfetaminas sintéticas: 4-fluoroanfetamina e para-metoxianfetamina (PMA); Benzodiazepínico sintético: clonazepam; Compostos psicoativos naturais (à base de plantas): mitraginina.	-	Substâncias químicas inalteradas.
[71]	Catinonas sintéticas: mefedrona e 4-Cl- α -PPP.	Anfetamina, metanfetamina, cetamina, morfina, codeína.	Substâncias químicas inalteradas e o metabólito da cetamina: norcetamina,

3-MMC: 3-metilmetcatinona; 4-Cloro- α -PPP: 4-cloro- α -fenilpirrolidinopropiofenona; 3-MEC: 3-metiletcatinona; 2-MEC: 2-metiletcatinona; 2,3-DMMC: 2,3-dimetilmetcatinona; 2,4-DMMC: 2,4-dimetilmetcatinona; 4-MDMC: 4-metildimetilcatinona; 2-NMC: 2-nitrometcatinona; 5-IT: 5-iodotetrametilazetamina; 6-IT: 6-iodotetrametilazetamina; AMT: α -metilriptamina; 3-MMC: 3-metilmetcatinona; 4-MEC: 4-metiletcatinona; MDPV: metilenodioxipirovalerona; 4-Cl- α -PPP: 4'-cloro- α -pirrolidinopropiofenona.

Continuação Tabela 2.

Referência	Novas substâncias psicoativas	Drogas de abuso tradicionais e produtos farmacêuticos com potencial de abuso	Biomarcadores
[72]	Fenetilaminas: 25C–NBOMe e 4-fluoroanfetamina; Catinonas sintéticas: 3-metilmecatinona, butilona, dibutilona, eutilona, metcatinona, N-etileptedrona, N-etilhexedrona, N-etilpentilona e pentilona; Canabinoides sintéticos: 5F-EMB-PICA, 5F-MDMB-PICA, 5F-MDMB-PINACA, AMB FUBINACA, MDMB-4en-PINACA, cumil pegaclona e cumil-5F-pegaclona; Opíoides sintéticos: 2-metil AP-237, AP-238, brorfina, isotonitazeno, metonitazeno e protonitazeno; Benzodiazepínicos sintéticos: clonazepam, etizolam, flualprazolam e flubromazolam; Compostos psicoativos naturais (à base de plantas): 7-hidroximitragynina e mitragynina; Análogos da cetamina: 2F-desclorocetamina e 2-oxo-PCE.	-	Substâncias químicas inalteradas.
[73]	Catinonas sintéticas: 3-MMC; eutilona, N-etilhexedrona; pentilona, metcatinona, N,N-dimetilpentilona, mefedrona e metilona; Análogo da cetamina: 2F-DCK; Composto psicoativo naturais (à base de plantas): mitraginina; Benzodiazepínico sintético: etizolam.	Metanfetamina, MDA, MDMA, cetamina, heroína e cocaína.	Substâncias químicas inalteradas e os metabólitos da cetamina (norcetamina), da heroína (6-MAM) e da cocaína (benzoilecgonina) e pseudoefedrina.
[74]	Catinonas sintéticas: metiopropamina, metcatinona, 4-metoximetcatinona, metilona, bufedrona, mefedrona, etilona, MDPBP, pentedrona, pentilona, α -PVP, α -PHP, MDPV, 4-Metilecatinona e α -PHPP; Anfetaminas sintéticas: 4-hidroxi-3-metoximetanfetamina, 4-FAP, 3-Fluorometanetamina e efedrina; Opíoides sintéticos: oxicodona, acetil norfentanil; fentanil, acetil fentanil; Canabinoides sintéticos: JWH398, JWH-250, JWH-073, JWH-018, CP 47.497, HU 210.	Morfina, anfetamina, metanfetamina, codeína, metadona, MDMA, MDEA, cetamina, Δ^9 -tetrahydrocannabinol, heroína e cocaína.	Substâncias químicas inalteradas e os metabólitos da heroína (6-MAM), da cocaína (benzoilecgonina), do Δ^9 -tetrahydrocannabinol (11-nor-9-carboxi- Δ^9 -tetrahydrocannabinol) e do fentanil (norfentanil).

3-MMC: 3-metilmecatinona; 2F-DCK: 2F-desclorocetamina; MDA: 3,4-metilenodioxianfetamina; MDMA: 3,4-metilenodioximetanfetamina; MDEA: metilenodioxietilfetamina; MDPBP: 3',4'-Metilenodioxo- α -pirrolidinobutiofenona; α -PVP α -pirrolidinopentiofenona; α -PHP: α -pirrolidinoheptiofenona; MDPV: metilenodioxipirovalerona; α -PHPP: α -pirrolidinoheptafenona; 4-FAP: 4-fluoroanfetamina; 6-MAM: 6-monoacetilmorfina.

Continuação Tabela 2.

Referência	Novas substâncias psicoativas	Drogas de abuso tradicionais e produtos farmacêuticos com potencial de abuso	Biomarcadores
[75]	Catinonas sintéticas: metcatinona, fletedrona, metilona, metedrona, mefedrona, butilona, 4-metilecatinona, 4-etilmetcatinona, MDPV, nafirona; Anfetaminas sintéticas: 4-metilanfetamina, 4-fluoroanfetamina, PMMA; Feniletilaminas: 2C-T, 2C-I, 2C-T-7; Opioide sintético: fentanil.	Heroína, cocaína, anfetamina, metanfetamina, MDMA, MDA, <i>Cannabis</i> , etanol, nicotina, di-hidromorfina, oximorfona, hidromorfona, etilmorfina, codeína, dihidrocodeína, oxicodona, hidrocodona, tramadol, sufentanil, buprenorfina, propoxifeno, metadona, cetamina, efedrina, pseudoefedrina.	Substâncias químicas inalteradas e os metabólitos da heroína (morfina, morfina-3-β-D-glucuronídeo, Morfina-6-β-D-glucuronídeo e normorfina), da cocaína (benzoilecgonina).
[76]	61 NPS, incluindo: opioides sintéticos derivados do fentanil (n=19), opioides sintéticos derivados de benzimidazol (n=1), fenetilaminas (n=8), catinonas sintéticas (n=20), canabinoides sintéticos (n=6) arilciclohexilamina (n=2), derivado de aminorex (n=1), triptaminas (n=3), piperidina e pirrolidina (n=1).	-	-
[77]	Catinonas sintéticas: 3-metilmetcatinona, eutilona, 3-clorometcatinona, benibut; Anfetaminas sintéticas: trimetoxianfetamina; Compostos psicoativos naturais (à base de plantas): mitragynina; Fenetilamina: 25I-NBOH; Benzodiazepínico sintético: etizolam.	Cocaína, gabapentina, MDMA, metanfetamina, morfina, levorfanol, tramadol, pregabalina, bupropiona, o-desmetilvenlafaxina, codeína, cetamina, lidocaína, efedrina, tapentadol, levamisol, anfetamina, amantadina, diazepam, oxicodona, nordazepam, norxicodona, oxazepam, velanfaxina, orfenadrina, 4-metilaminoantipirina, clozapina, oxamorfona, ácido ritalina, sertralina e trans-cinamoilcocaína	Substâncias químicas inalteradas e metabólitos da cocaína (benzoilecgonina), da bupropiona (hidroxibupropiona), da pregabalina (éster metílico da pregabalina), do midazolam (alfa-hidroimidazolam), da cetamina (nortcetamina e dihidronortcetamina), da efedrina (metilefedrina) e da anfetamina (norefedrina).

MDPV: metilenodioxipirovalerona; PMMA: para-metoxianfetamina.

Continuação Tabela 2.

Referência	Novas substâncias psicoativas	Drogas de abuso tradicionais e produtos farmacêuticos com potencial de abuso	Biomarcadores
[78]	Anfetamina sintética: CMA; Catinona sintética: MDPV.	Tramadol, zolpidem, cetamina, alprazolam, estazolam, midazolam, bromazepam, diazepam, nitrazepam, flurazepam, metanfetamina, anfetamina, efedrina, pseudoefedrina, cocaína, PMA, MDMA, acetilcodeína, acetilmorfina, metadona, codeína, heroína e morfina.	Substâncias químicas inalteradas e metabólitos: da cetamina (norcetamina e desidronorcetamina), do clonazepam (7-aminoclonazepam), do flunitrazepam (7-aminoflunitrazepam).
[79]	Foram analisadas 71 NPS, tais como: fenetilaminas, catinonas sintéticas, canabinoides sintéticos, benzodiazepínicos sintéticos e opioides.	-	Substâncias químicas inalteradas.
[80]	Análogos de nitazenos: protonitazeno	-	Substâncias químicas inalteradas.
[81]	Análogos da cetamina: 2-FDCK, 2-FDCNEK, 2-MDCK, 2-oxo-PCE e 2-BrDCK	Cetamina	Substâncias químicas inalteradas.

CMA: clorometilamfetamina; MDPV: metilenodioxipirovalerona.

Tabela 3. Amostragem, local, período de coleta, método de extração e analítico utilizados para análise de águas residuais.

Referência	Amostragem, local e período da coleta	Método de extração	Método analítico	Limite de detecção (ld)	Limite inferior de quantificação (liq)
[35]	Cinco a sete amostras compostas consecutivas de águas residuais influentes de 24 horas foram coletadas em um modo proporcional ao volume ou ao tempo de dez estações de tratamento de águas residuais (ETARs) localizadas na Finlândia, em maio e novembro-dezembro de 2012.	SPE	UHPLC–MS/MS	-	-
[36]	Amostras compostas de esgoto influente de 24 horas, de seis ETEs em centros urbanos – cinco na Bélgica (dezembro de 2013) e uma na Suíça (agosto de 2013)	SPE	LC-ESI-MS/MS	0,02 a 2 ng.L ⁻¹	0,5 a 5 ng.L ⁻¹
[37]	Amostras compostas de 24 horas, coletadas diariamente por pelo menos sete dias consecutivos, em 17 cidades da Itália. O período variou entre maio de 2010, outubro de 2011 e 2012, novembro de 2013. E em Milão a amostragem foi ao longo de 7 anos (2008 a 2014).	SPE	LC-MS/MS	-	1,23 a 3,71 ng.L ⁻¹
[38]	Água residual influente e efluente, por sete dias consecutivos, em cinco estações de tratamento de águas residuais da Ilha de Santorini (Grécia), no período de 23/07/2013 a 29/07/2013.	SPE	LC-MS/MS	0,3 a 23 ng.L ⁻¹	-
[39]	Amostras compostas de águas residuais brutas de 24 horas, coletadas nas ETAR de cidades da Itália, Espanha, Noruega e Reino Unido. Itália, Noruega e Espanha: coleta das amostras realizadas durante o fim de semana (de sexta a segunda). Milão: amostra coletada durante toda a Milan Fashion Week (2014 e 2015) - em 2015 a semana logo após esse evento também foi monitorada. Cidade no sudeste do Reino Unido foi amostrada por 1 semana.	SPE	LC-MS/MS	-	0,11 a 1,57 ng.L ⁻¹
[40]	21 amostras de influentes e 21 efluentes coletadas de 3 ETAR e 25 águas superficiais do Rio Turia. A amostragem composta de 24 horas foi usada para águas residuais e amostragem aleatória para água do rio.	SPE	UHPLC–QqTOF–MS/MS	-	1 a 100 ng.L ⁻¹
[41]	Amostras de águas residuais compostas de influentes, de 24 horas, de Zurique, Suíça; Copenhague, Dinamarca; Oslo, Noruega; Castellon, Espanha; Milão, Itália; Bruxelas, Bélgica, Utrecht, Holanda e Bristol, Reino Unido, em Março de 2015.	SPE	UHPLC–MS/MS	0,5 a 1 ng.L ⁻¹	1 a 5 ng.L ⁻¹
[42]	Amostras de águas residuais de influentes e efluentes (24 horas), de 36 estações de tratamento de águas residuais em 18 grandes cidades chinesas. Coletas realizadas por dois dias (normalmente um dia de fim de semana e um dia de semana), entre início de agosto e meados de setembro de 2014, e entre maio e setembro de 2015.	SPE	LC-MS/MS	-	0,1 a 0,5 ng.L ⁻¹

UHPLC-MS/MS: cromatografia em fase líquida de ultra-alta eficiência acoplada à espectrometria de massas em tandem; LC-ESI-MS/MS: cromatografia em fase líquida acoplada à ionização por electrospray e à espectrometria de massas em tandem; LC-MS/MS: cromatografia em fase líquida acoplada à espectrometria de massas em tandem; cromatografia em fase líquida acoplada a espectrometria de massas em tandem (LC-MS/MS) com triplo quadrupolo (QqQ); SPE: extração em fase sólida.

Continuação Tabela 3.

Referência	Amostragem, local e período da coleta	Método de extração	Método analítico	Limite de detecção (ld)	Limite inferior de quantificação (liq)
[43]	Amostras compostas de águas residuais (24 horas), na ETAR de Amsterdã, Holanda, coletadas de quinta a domingo em ambos os anos (2012 e 2014). A coleta ocorreu um pouco antes e durante um festival que atraiu cerca de 300.000 visitantes à cidade.	SPE	LC-HRMS	-	-
[44]	Duas estações de tratamento de águas residuais na Costa Rica. (A) Amostra compostas de águas residuais influentes de 24 de ambas as estações de tratamento de esgoto; (B) Amostras de efluentes das duas linhas de tratamento paralelas em ambas as estações de tratamento de esgoto e reunidas e misturadas diretamente; (C) Amostras de água da superfície do rio Libéria; (D) Amostras de água superficial coletadas em diferentes águas residuais do sistema na Libéria.	SPE	UHPLC-QTOF-MS	-	-
[45]	Amostragem de 7 dias consecutivos em 2017. Estações de tratamento de águas residuais em duas províncias da África do Sul.	SPE	Cromatografia líquida quiral acoplada à espectrometria de massa em tandem.	-	-
[46]	Amostras de águas residuais influentes de cinquenta locais regionais e metropolitanos na Austrália em agosto de 2019. Duas amostras foram analisadas para cada local, correspondendo ao fim de semana (sábado e domingo). Alguns locais não conseguiram amostrar durante o fim de semana, então duas amostras de dias úteis foram analisadas.	SPE	LC-HRMS	0,1 a 10 ng.L ⁻¹	-
[47]	Águas residuais influentes compostas, proporcionais ao fluxo de 24 horas (8h00 às 8h00), na Austrália do Sul. As amostras foram coletadas bimestralmente durante a primeira semana de fevereiro, abril, junho, agosto, outubro, dezembro (ou a segunda semana para evitar feriados) de junho de 2012 a junho de 2017.	SPE	UHPLC-QTOF-MS	0,01 a 0,19 ng.L ⁻¹	0,02 a 0,45 ng.L ⁻¹

LC-HRMS: cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas de alta resolução; cromatografia em fase líquida de ultra eficiência acoplada a espectrometria de massas em tandem (UHPLC-MS/MS) com triplo quadrupolo (QqQ); SPE: extração em fase sólida.

Continuação Tabela 3.

Referência	Amostragem, local e período da coleta	Método de extração	Método analítico	Limite de detecção (ld)	Limite inferior de quantificação (liq)
[48]	Águas residuais compostas de 24 horas, de oito diferentes locais europeus, coletadas nos finais de semana, sendo alíquota do fluxo influente a cada 15 min. Para cada ETAR, uma amostra agrupada de fim de semana foi obtida misturando amostras de sexta-feira, sábado e domingo (1:1:1).	SPE	UHPLC-MS/MS e μ LC-MS/MS	-	3 a 70 ng.L ⁻¹
[49]	Águas residuais de influentes coletadas de uma estação de tratamento de águas residuais no sul da Austrália.	SPE	UPLC-MS/MS	-	0,2 e 300 ng.L ⁻¹
[50]	30 amostras compostas diárias de águas residuais influentes da estação de tratamento de águas residuais de Atenas (Grécia), coletadas pelo menos em uma semana de março nos anos de 2015 a 2018.	SPE	LC-QTOF-MS	2,5 a 250 ng L ⁻¹	-
[51]	Amostras de águas residuais influentes (24 horas) foram coletadas de quatro ETAR ao redor da Austrália do Sul, das 8h às 8h do dia seguinte, que coletaram uma alíquota de águas residuais influentes a cada 340–500 kL para fornecer uma amostra diária representativa, de 19 de dezembro de 2018 a 1 de janeiro de 2019.	SPE	LC-MS/MS	0,01 e 0,5 ng.L ⁻¹	0,05 e 1 ng.L ⁻¹
[52]	Dez estações de tratamento de águas residuais em nove cidades eslovacas, ao longo de dois anos (2017–2018) e durante três festivais de música.	SPE	LC-MS/MS	-	0,25 a 1,57 ng.L ⁻¹
[53]	Amostras de águas residuais brutas foram coletadas do furo de manutenção de serviços públicos fora do estádio durante um jogo de basquete universitário masculino e um jogo de basquete masculino do ensino médio. As amostras foram coletadas em intervalos de cinco minutos, de ~30 minutos antes do jogo começar a 30 minutos após o término do jogo, no final de janeiro de 2020 e início de fevereiro de 2020, respectivamente.	SPE	LC-MS/MS	-	-
[54]	Amostras de águas residuais influentes de 24 horas de locais ao redor da Austrália, por até sete dias consecutivos a cada dois meses, de outubro de 2017 a junho de 2018 e de outubro de 2019 a fevereiro de 2020.	SPE	LC-HRMS	-	-
[55]	Amostras de águas residuais foram coletadas em Poznań, na Polônia, durante um período de 24 horas, das 7 horas às 19 horas em dois períodos: a estação do outono (1º de outubro e 19 de outubro de 2015) e a estação da primavera (sete dias consecutivos entre 16 de março e 22 de março de 2016).	SPE	LC-MS/MS	0,1 a 2,0 ng.L ⁻¹	3,0 a 5,0 ng.L ⁻¹

μ LC-MS/MS: microcromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas em tandem; UHPLC-MS/MS: cromatografia em fase líquida de ultra-alta eficiência acoplada à espectrometria de massas em tandem; LC-ESI-MS/MS: cromatografia em fase líquida acoplada à ionização por electrospray e à espectrometria de massas em tandem; LC-MS/MS: cromatografia em fase líquida acoplada à espectrometria de massas em tandem; cromatografia em fase líquida acoplada a espectrometria de massas em tandem (LC-MS/MS) com triplo quadrupolo (QQQ); LC-HRMS: cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas de alta resolução; SPE: extração em fase sólida.

Continuação Tabela 3.

Referência	Amostragem, local e período da coleta	Método de extração	Método analítico	Limite de detecção (ld)	Limite inferior de quantificação (liq)
[56]	Amostras de compostas de águas residuais de 24 horas coletadas durante três festivais de música em Portugal, Sérvia e Espanha, em 2017 ou 2018. Amostras diárias foram coletadas durante um período de controle de uma semana não coincidindo com os festivais.	SPE	LC-MS/MS	0,1 a 50 ng.L ⁻¹	0,2 a 167 ng.L ⁻¹
[57]	Amostras de águas residuais de 24 horas, de quatro ETARs em quatro condados rurais no sul de Illinois, por sete dias consecutivos no início de agosto de 2019.	SPE	HPLC-MS/MS	0,2 a 6,6 ng.L ⁻¹	0,2 a 22,0 ng.L ⁻¹
[58]	Amostras de águas residuais influentes de estações de tratamento de águas residuais que atendem a área metropolitana de Adelaide, Austrália, no período de Natal-Ano Novo de 2016/17 a 2019/20.	SPE	LC-MS	-	-
[59]	Amostras de águas residuais (24 horas) foram coletadas de duas estações de tratamento de águas residuais (designadas como A e B) em Kuala Lumpur, Malásia, por: (A) sete dias úteis consecutivos em junho, julho e agosto de 2017; (B) seis dias úteis consecutivos em julho de 2017. A ETAR-B atende a um hospital onde o consumo de drogas ilícitas não é esperado. Portanto, amostras da ETAR-B foram usadas como controle para comparar o perfil de resíduos de drogas com a ETAR-A.	SPE	LC-MS/MS	0,2 a 2,0 ng.L ⁻¹	0,8 a 4,0 ng.L ⁻¹
[60]	Amostras compostas de águas residuais brutas de 24 horas foram coletadas por 3 dias no fim de semana (em 2016) e por 7 dias consecutivos (em 2017) de estações de tratamento de águas residuais (ETAR) em diferentes cidades da Europa.	SPE	HPLC-MS/MS	-	0,06 a 15 ng.L ⁻¹
[61]	Amostras de águas residuais durante seis festivais em Nova Gales do Sul, Austrália, em março de 2019 e de 2020.	SPE	UPLC-MS/MS	-	-
[62]	Amostras de influentes coletadas de nove estações de tratamento de águas residuais em sete grandes cidades chinesas, em 2018 2020.	SPE	GC-MS	0,12 e 0,2 ng.mL ⁻¹	10 ng.mL ⁻¹
[63]	Amostras compostas diárias de 24 horas de águas residuais de 13 cidades espanholas, por 7 dias consecutivos na primavera de 2018 (março a junho), evitando qualquer festividade local ou nacional. Amostras agrupadas de fim de semana de cada ETAR foram obtidas misturando em proporções iguais as amostras de sexta, sábado e domingo.	SPE	LC-MS/MS	-	-

UHPLC-MS/MS: cromatografia em fase líquida de ultra-alta eficiência acoplada à espectrometria de massas em tandem; LC-MS/MS: cromatografia em fase líquida acoplada à espectrometria de massas em tandem; cromatografia em fase gasosa acoplada ao espectrômetro de massas; SPE: extração em fase sólida.

Continuação Tabela 3.

Referência	Amostragem, local e período da coleta	Método de extração	Método analítico	Limite de detecção (ld)	Limite inferior de quantificação (liq)
[64]	Amostras diárias de águas residuais de influentes de uma cidade no sul da China, em novembro de 2017 a outubro de 2018.	SPE	LC-MS/MS	-	0,1 ng.mL ⁻¹
[65]	Amostras compostas diárias de influentes (24 horas) foram coletadas em outubro de 2019 de uma ETAR em Leuven, Bélgica, coletadas durante um período normal (ou seja, sem eventos especiais ocorrendo).	SPE	LC-MS/MS	-	1 a 100 ng.L ⁻¹
[66]	Amostras de águas residuais (24 horas) coletadas de Nova Gales do Sul e Queensland durante o período de Ano Novo de 2021-22 (entre 7 e 10 dias consecutivos em dezembro de 2021 e janeiro de 2022).	SPE	LC-MS	Abaixo de 10 ng.L ⁻¹	0,5 a 149,3 ng.L ⁻¹
[67]	Amostras compostas de águas residuais (24 h) foram coletadas em 33 cidades italianas em outubro-novembro de 2020.	SPE	LC-MS/MS	-	0,10 a 7,5 ng.L ⁻¹
[68]	Amostras compostas de 24 horas de influentes coletadas de 29 ETARs em quatorze cidades chinesas, por seis a oito dias consecutivos em dezembro de 2019.	SPE	UFLCXR-LC	0,1 ng.L ⁻¹	0,35 ng.L ⁻¹
[69]	Oito amostras de águas residuais de escolas primárias (idades de 6 a 15 anos), seis de escolas secundárias (idades de 15 a 19 anos), três de instituições de ensino médio e superior (idades de 15+) e seis de instituições de ensino superior (idades de 19+), coletadas no meio da semana e avaliadas em dois municípios eslovenos	SPE	LC-IMS-HRMS	-	-
[70]	Amostras de águas residuais influentes de até 47 locais em 16 países, incluindo o Brasil, entre 2019 e 2022, durante o período de Ano Novo.	SPE	LC-MS/MS	-	-
[71]	Amostras de águas residuais foram coletadas nas estações de tratamento de águas residuais no sul de Taiwan às 15 horas de 7 de março de 2023.	SPE	UHPLC-HRMS	-	-

LC-MS/MS: cromatografia em fase líquida acoplada à espectrometria de massas em tandem; LC-MS cromatografia em fase líquida acoplada à espectrometria de massas; UHPLC-HRMS cromatografia em fase líquida de ultra-alta eficiência acoplada à espectrometria de massas de alta resolução; SPE: extração em fase sólida.

Continuação Tabela 3.

Referência	Amostragem, local e período da coleta	Método de extração	Método analítico	Limite de detecção (ld)	Limite inferior de quantificação (liq)
[72]	Amostras de águas residuais influentes coletadas de sete locais em Queensland e Nova Gales do Sul, Austrália, por 7 e 10 dias consecutivos em dezembro de 2021 e janeiro de 2022.	As amostras foram filtradas através de um filtro RC de 0,2 µm em um tubo de vidro. 1 mL da água residual filtrada foi transferida para um frasco de vidro para análise no LC-MS.	LC-MS	< 10 ng.L ⁻¹	0,5 a 195 ng.L ⁻¹
[73]	Amostras de águas residuais influentes coletadas como amostras compostas de 24 horas de uma estação de tratamento em uma grande cidade na Espanha durante dois períodos de amostragem: 29 de dezembro de 2021 a 4 de janeiro de 2022 e 29 de junho de 2022 a 12 de julho de 2022, em uma grande cidade na Espanha.	SPE	LC-MS/MS e LC-QTOF-MS	-	-
[74]	Amostras compostas de águas residuais influentes (24 h) foram coletadas ao longo de 7 dias consecutivos em novembro de 2019 na Tunísia.	SPE	LC-MS/MS	-	-
[75]	As amostras compostas de 24 horas de águas residuais brutas (influentes) foram coletadas dos dois principais coletores de águas residuais (Stupe e Katalinica Brig) na Croácia.	SPE	LC-MS/MS	-	-
[76]	Amostras de águas residuais de influentes, coletadas por sete dias consecutivos durante uma semana regular em 2021 na entrada de ETARs localizadas em 12 cidades de sete países europeus. O período de amostragem foi de março a abril de 2021 para quase todas as cidades, exceto para Itália e Eslovênia, onde a amostragem foi feita em maio e junho de 2021, respectivamente.	SPE	LC-MS/MS e LC-HRMS	-	0,15 a 0,81 ng.L ⁻¹

LC-MS/MS: cromatografia em fase líquida acoplada à espectrometria de massas em tandem; LC-MS cromatografia em fase líquida acoplada à espectrometria de massas; cromatografia em fase líquida acoplada a espectrometria de massas em tandem (LC-MS/MS) com triplo quadrupolo (QqQ); LC-HRMS: cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas de alta resolução; SPE: extração em fase sólida.

Continuação Tabela 3.

Referência	Amostragem, local e período da coleta	Método de extração	Método analítico	Limite de detecção (ld)	Limite inferior de quantificação (liq)
[77]	Amostras de águas residuais influentes (24 horas) coletadas por pelo menos três dias entre 23 de dezembro de 2021 e 5 de janeiro de 2022 de 47 locais em 16 países (Austrália (4 locais), Bélgica (1), Brasil (3), Canadá (1), China (1), Chipre (2), França (1), Grécia (1), Islândia (1), Itália (1), Nova Zelândia (4), República da Coreia (1), Eslovênia (4), Espanha (3), Suécia (2) e Estados Unidos (17)).	SPE	LC-HRMS e LC-QTOF-MS	-	-
[78]	Amostras de águas residuais influentes foram coletadas de quatro ETARs na área metropolitana de Taipei em Taiwan, entre setembro de 2021 e janeiro de 2024 — abrangendo reaberturas de clubes, feriados, Ano Novo Lunar, um surto e períodos regulares.	ELL	LC-MS/MS	-	-
[79]	Amostras compostas de águas residuais influentes foram coletadas por sete dias de 25 de dezembro de 2022 a 1 de janeiro de 2023, com uma amostra não sendo coletada em 27 de dezembro de 2022 em um festival realizado em Queensland na Austrália, em dezembro de 2022.	10 mL da amostra foram filtrados usando um filtro RC de 0,2 µm. Exatamente 1 mL do filtrado foi transferido para um frasco de LC.	LC-MS/MS	-	0,6 ng.L ⁻¹ a 70 ng.L ⁻¹
[80]	Amostras de águas residuais influentes foram coletadas de oito locais em sete estados dos EUA (Arizona, Oregon, Novo México, Illinois, Nova Jersey, Washington e Geórgia) nos Estados Unidos. As amostras foram coletadas de cada local em três dias entre 27 de dezembro de 2022 e 4 de janeiro de 2023.	SPE	LC-MS	0,16 ng.L ⁻¹	0,5 ng.L ⁻¹
[81]	Amostras compostas de águas residuais de 24 horas foram coletadas usando amostradores automáticos de modo proporcional ao tempo de 25 estações de tratamento de águas residuais da China em 2022–2023.	SPE	LC-MS/MS	-	-

LC-MS/MS: cromatografia em fase líquida acoplada à espectrometria de massas em tandem; LC-MS cromatografia em fase líquida acoplada à espectrometria de massas; cromatografia em fase líquida acoplada a espectrometria de massas em tandem (LC-MS/MS) com triplo quadrupolo (QqQ); LC-HRMS: cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas de alta resolução;