

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA

MANOELA PEREIRA SOUTO

**METODOLOGIA DE COMPOSTOS SUSPEITOS PARA AVALIAÇÃO DE DROGAS DE
ABUSO E SEUS METABÓLITOS NA ÁGUA DO ARROIO DILÚVIO**

Porto Alegre, 2024

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA

MANOELA PEREIRA SOUTO

**METODOLOGIA DE COMPOSTOS SUSPEITOS PARA AVALIAÇÃO DE DROGAS DE
ABUSO E SEUS METABÓLITOS NA ÁGUA DO ARROIO DILÚVIO**

Trabalho de conclusão de curso apresentado junto à atividade de ensino “Trabalho de Conclusão de Curso – QUI” do Curso de Química, como requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Química.

Profa. Dra. Tânia Mara Pizzolato

Profa. Dra. Mariana Roberto Gama Sato

Porto Alegre, 2024

CIP - Catalogação na Publicação

Souto, Manoela Pereira

Metodologia de compostos suspeitos para avaliação de drogas de abuso e seus metabólitos na água do Arroio Dilúvio / Manoela Pereira Souto. -- 2024. 47 f.

Orientadora: Tânia Mara Pizzolato.

Coorientador: Mariana Roberto Gama Sato.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Instituto de Química, Bacharelado em Química, Porto Alegre, BR-RS, 2024.

1. Drogas de abuso. 2. Metabólitos. 3. Contaminantes emergentes. 4. Compostos suspeitos. I. Pizzolato, Tânia Mara, orient. II. Sato, Mariana Roberto Gama, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

MANOELA PEREIRA SOUTO

**METODOLOGIA DE COMPOSTOS SUSPEITOS PARA AVALIAÇÃO DE DROGAS
DE ABUSO E SEUS METABÓLITOS NA ÁGUA DO ARROIO DILÚVIO**

Trabalho de conclusão de curso apresentado junto à atividade de ensino “Trabalho de Conclusão de Curso – QUI” do Curso de Química, como requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Química.

Orientador: Tânia Mara Pizzolato

Coorientador: Mariana Roberto Gama Sato

Aprovada em: Porto Alegre, 13 de agosto de 2024.

Banca Examinadora:

Prof.^a Dr.^a Tânia Mara Pizzolato
Orientadora

Dr. Jéferson Segalin
Perito da Polícia Federal - RS

Prof.^a Dr.^a Morgana Bazzan Dessuy
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha mãe, Claudete, que sempre esteve comigo nos momentos que mais precisei, que é meu maior exemplo de força, além de ser minha maior apoiadora e incentivadora. Ao meu pai, Eden, que sempre me exigiu, incentivou e torceu para que eu alcançasse meus objetivos. Obrigada por nunca terem medido esforços para que eu chegasse até aqui.

Agradeço a minha irmã, Andréa, por sempre estar ao meu lado e torcer pelo meu sucesso. A minha prima/irmã, Gabrielle, por ser minha companhia tanto para roles gastronômicos quanto para momentos em que nem tudo está bem.

Agradeço ao meu namorado, Vilmar, por sempre me incentivar, me acalmar e me apoiar. As minhas amigas de longa data, Carolina e Ágatha, que mesmo longe sempre se fizeram presente. Aos meus amigos, Lucas, Erick, Eduardo e Vinícius, meus companheiros durante esses anos de UFRGS, obrigada por terem entrado na minha vida, tudo teria sido mais difícil sem vocês.

Gostaria de agradecer também a minha orientadora, Tânia Pizzolato, por ter aberto as portas do Laboratório de Química Analítica e Ambiental (LQAA) e me acolhido no momento em que estava perdida. A minha coorientadora, Mariana Gama Sato, pelas sugestões, correções e confiança. Obrigada pelos ensinamentos e por terem acreditado na minha capacidade.

RESUMO

Os contaminantes emergentes constituem uma classe de compostos não legislados, os quais podem apresentar potencial risco ao ambiente e à saúde humana por não terem seus efeitos completamente elucidados. As drogas de abuso, estão classificadas como contaminantes emergentes, pois além da questão legislativa, sua presença pode refletir a questão de consumo pela população e em alguns trabalhos, já publicados, como preditivo de comercialização. Neste trabalho foi investigada a presença de drogas de abuso na água do Arroio Dilúvio por meio da metodologia qualitativa de compostos suspeitos. Para isso, elaborou-se uma lista dos compostos a serem estudados a partir da literatura, e utilizou-se o fluxo de trabalho previamente elaborado. Foram analisados os dados obtidos para amostras que foram coletadas no Arroio Dilúvio entre 2016 e 2018 e analisadas em UHPLC-Q-TOF-MS, pelo modo de aquisição *broad band collision induced dissociation* (bb-CID), que permite análise pós-data. O processamento dos dados foi realizado no software TASQ Bruker Daltonics 2.2 (Targeted Analysis for Screening and Quantitation). Da lista inicial de 18 drogas de abuso selecionadas para o estudo, foram identificadas 3, sendo elas lidocaína, benzoilecgonina e cocaína. A frequência de detecção dos compostos nas amostras foi avaliada, sendo a lidocaína o composto de maior frequência. Além disso, avaliou-se também, a distribuição das áreas dos picos cromatográficos obtidas para cada composto, sendo possível relacionar a variação das mesmas com a região em que se localizavam os pontos de coleta das amostras.

Palavras-chave: drogas de abuso; contaminantes emergentes; compostos suspeitos.

ABSTRACT

Emerging contaminants are a class of unlegislated compounds that may have potential risks to the environment and human health due to their effects not being fully understood. Drugs of abuse are classified as emerging contaminants because, beyond the legislative, their presence can be related with the consumption patterns of the population and can be considered as a predictor of commercialization. This study investigated the presence of drugs of abuse in the water of the Dilúvio Stream using a qualitative methodology for suspected compounds. To achieve this, a list of compounds was compiled from the literature, and a previously developed workflow was employed. Samples were collected from the Dilúvio Stream between 2016 and 2018 and analyzed using UHPLC-Q-TOF-MS in bb-CID acquisition mode, allowing for retrospective analysis. Data processing was conducted with TASQ Bruker Daltonics 2.2 software (Targeted Analysis for Screening and Quantitation). Out of the initial list of 18 selected drugs of abuse, 3 were identified: lidocaine, benzoylecgonine, and cocaine. The detection frequency of these compounds in the samples was evaluated, with lidocaine being the most frequently detected. Additionally, the distribution of chromatographic peak areas obtained for each compound was assessed, enabling correlation of their variations with the specific sampling locations along the stream.

Keywords: abuse drugs; emerging contaminants; suspect screening.

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| FIGURA 1 - Morfina e seus metabólitos majoritários presentes na urina..... | 14 |
| Figura 2 - Cocaína e seus metabólitos presentes na urina..... | 15 |
| Figura 3 - Lidocaína e dois de seus metabólitos..... | 15 |
| Figura 4 - THC e seus metabólitos majoritários presentes na urina..... | 16 |
| Figura 5 - MDMA e seus metabólitos majoritários presentes na urina..... | 16 |
| Figura 6 - LSD e seus dois metabólitos majoritários presentes na urina..... | 17 |
| Figura 7 - Níveis de confiança para classificação dos resultados..... | 19 |
| Figura 8 - Fluxo de trabalho estabelecido para investigação da presença de drogas de abuso em águas superficiais do Arroio Dilúvio..... | 26 |
| Figura 9 - Pontuação MRSQ obtida pelo software TASQ..... | 27 |
| Figura 10 - Resultados do software TASQ para o composto benzoilecgonina. Amostra 6 de junho de 2018..... | 28 |
| Figura 11 - Cromatograma do íon molecular (m/z 290,1387 Da) e íon qualificador (m/z 168,1019 Da) da benzoilecgonina com seus respectivos espectros de massa..... | 29 |
| Figura 12 - Pontos de amostragem no Arroio Dilúvio..... | 31 |
| Figura 13 - Frequência de detecção dos compostos nas amostras avaliadas..... | 31 |
| Figura 14 - Exemplo do processo de normalização das áreas, para a representação gráfica da variação das áreas dos compostos (exemplo: cocaína, amostras de dezembro de 2017)..... | 33 |
| Figura 15 - Variação da lidocaína nos pontos de amostragem, no período de 2016 a 2018..... | 34 |
| Figura 16 - Variação da benzoilecgonina nos pontos de amostragem, no período de 2016 a 2018..... | 34 |
| Figura 17 - Variação da cocaína nos pontos de amostragem, no período de 2016 a 2018..... | 35 |

LISTA DE QUADROS

| | |
|--|----|
| Quadro 1 - Compostos suspeitos selecionados com suas respectivas fórmulas moleculares e massas exatas..... | 21 |
| Quadro 2 - Tabela elaborada para busca de compostos suspeitos no software TASQ... 24 | |
| Quadro 3 - Critérios de aceitação utilizados no método para avaliação dos resultados pelo TASQ..... | 28 |
| Quadro 4 - Compostos com resultados positivos para a metodologia de suspect screening utilizada..... | 29 |
| Quadro 5 - Compostos presentes em cada amostra..... | 30 |
| Fonte: a autora..... | 30 |
| Quadro 6 - Concentrações obtidas para a cocaína, benzoilecgonina e lidocaína em regiões do Brasil..... | 36 |

SUMÁRIO

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 1 | INTRODUÇÃO..... | 11 |
| 2 | REVISÃO BIBLIOGRÁFICA..... | 12 |
| | 2.1 CEs E FONTES DE DISTRIBUIÇÃO NO MEIO AMBIENTE..... | 12 |
| | 2.2 DROGAS DE ABUSO E SEUS METABÓLITOS..... | 13 |
| | 2.2.1 Opióides..... | 13 |
| | 2.2.2 Cocaínicos..... | 14 |
| | 2.2.3 Canabinóides..... | 15 |
| | 2.2.4 Estimulantes anfetamínicos..... | 16 |
| | 2.2.5 Alucinógenos..... | 17 |
| | 2.3. IDENTIFICAÇÃO DE COMPOSTOS EM AMOSTRAS UTILIZANDO A METODOLOGIA DE COMPOSTOS SUSPEITOS..... | 17 |
| 3. | OBJETIVOS..... | 19 |
| | 3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS..... | 20 |
| 4. | MATERIAIS E MÉTODOS..... | 20 |
| | 4.1 MATERIAIS..... | 20 |
| | 4.2. MÉTODO..... | 21 |
| | 4.2.1 Seleção das drogas de abuso a serem estudadas..... | 21 |
| | 4.2.2 Análise de Compostos Suspeitos (Suspect Screening)..... | 22 |
| 5. | RESULTADOS E DISCUSSÃO..... | 24 |
| 6. | CONCLUSÃO..... | 37 |
| | REFERÊNCIAS..... | 38 |
| | APÊNDICE A - ÁREAS DOS PICOS CROMATOGRÁFICOS OBTIDAS PARA CADA COMPOSTO..... | 43 |
| | APÊNDICE B - VARIAÇÃO DE CADA COMPOSTO NOS PONTOS DE AMOSTRAGEM.. | 44 |
| | ANEXO A - INFORMAÇÕES DO LOCAL DE AMOSTRAGEM..... | 46 |
| | ANEXO B - CONDIÇÕES PARA PREPARO DE AMOSTRAS DE ÁGUA SUPERFICIAL DO ARROIO DILÚVIO PELA TÉCNICA DE EXTRAÇÃO EM FASE SÓLIDA (SPE)..... | 46 |
| | ANEXO C - CONDIÇÕES UTILIZADAS PARA PROCESSAMENTO DE DADOS NO TASQ.. | 47 |

1 INTRODUÇÃO

As drogas de abuso e seus metabólitos são classificadas como contaminantes emergentes (CEs), que são compostos não legislados, que acabam chegando nos corpos d'água por meio de fontes como efluentes domésticos, hospitalares, industriais tratados ou in natura. A presença desses contaminantes no meio ambiente vem sendo abordada por pesquisadores de todo o mundo devido ao seu amplo uso, persistência, tendência bioacumulativa e por não se saber ao certo quais os efeitos da constante exposição a esses compostos. Portanto, investigar a ocorrência deles é fundamental para futuramente compreender os impactos ambientais e potenciais riscos à saúde humana.

Embora a presença de contaminantes emergentes em compartimentos ambientais não seja algo recente, a detecção e quantificação deles só se tornou possível devido ao avanço de técnicas analíticas, como a cromatografia líquida ou gasosa acoplada à espectrometria de massas (LC-MS e GC-MS).

No entanto, a quantificação de drogas de abuso é limitada devido a questões legais para aquisição e armazenamento dos padrões analíticos. Para contornar este problema as metodologias qualitativas, utilizando espectrometria de massa de alta resolução, como a metodologia de compostos suspeitos, aparecem como uma alternativa, pois permitem avaliar a presença destes compostos, sem a necessidade da utilização dos padrões, usando a informação de massa exata e perfil de fragmentação do composto.

Com este enfoque, o presente trabalho visou investigar a presença de drogas de abuso no Arroio Dilúvio utilizando a metodologia de compostos suspeitos, além de realizar análise estatística da ocorrência destes compostos nos pontos de amostragem. A primeira etapa deste trabalho consistiu na seleção das drogas de abuso a serem estudadas, e obtenção dos dados para a construção da tabela de compostos suspeitos. Na segunda etapa foi realizada a análise pós-data das amostras do Arroio Dilúvio processadas por UHPLC-Q-TOF-MS, visando avaliar a presença dos contaminantes emergentes.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 CEs E FONTES DE DISTRIBUIÇÃO NO MEIO AMBIENTE

Os contaminantes emergentes compreendem um grupo de compostos que não são contemplados por nenhuma legislação ambiental, ou seja, que não estão incluídos nos monitoramentos de rotina, os quais podem ser futuros candidatos a regulamentação a partir de seus resultados para estudos de ecotoxicidade, potencial de bioacumulação, concentração no ambiente, entre outros (MONTAGNER *et al.*, 2017).

Esse grupo de contaminantes é composto por fármacos, produtos de higiene pessoal, agrotóxicos, hormônios sexuais, drogas de abuso, entre outras substâncias (LA FARRE *et al.*, 2008). Na literatura são encontrados estudos que relatam a presença desses microcontaminantes em águas superficiais em países como Estados Unidos (JONES-LEPP *et al.*, 2004), Itália (ZUCCATO *et al.*, 2005), Espanha (POSTIGO *et al.* 2008); Holanda (BIJLSMA *et al.*, 2013) e Suíça (GONZÁLEZ-MARIÑO *et al.*, 2017).

Geralmente os CEs são encontrados em concentrações em níveis de traços, no entanto, mesmo em baixas concentrações, estudos indicam efeitos em humanos no sistema imunológico, endócrino, neurológico, além de danos genotóxico, mutagênico e carcinogênico (FEITOSA *et al.*, 2013; GIL *et al.*, 2023).

Eles acabam chegando em diferentes compartimentos ambientais por meio de fontes como efluentes domésticos, hospitalares, industriais tratados ou brutos, descarte inadequado de resíduos e lixiviação dos compostos no solo (LA FARRE *et al.*, 2008; BOXALL *et al.*, 2012; LI *et al.*, 2016 apud GIL *et al.*, 2023). No caso de drogas de abuso, as principais fontes de contaminação das águas superficiais por drogas de abuso se dá por meio do descarte de esgoto bruto e pelos efluentes oriundos de estações de tratamento de esgoto (ETEs), uma vez que esses compostos são excretados meio das fezes e urina de usuários (VÉLEZ *et al.*, 2019; FEITOSA *et al.*, 2013). No Brasil, o sistema de saneamento básico utilizado é o tratamento convencional, tanto para esgotos como para água de abastecimento à população, no qual são utilizados processos de tratamento a nível primário, secundário e, e às vezes, terciários (MONTAGNER *et al.* 2017; ALVES *et al.*, 2017). Em Porto Alegre, as ETEs utilizam um ou mais processos como lodo ativado,

biodigestor de fluxo ascendente, lagoas de purificação biológicas com plantas macrófitas, entre outros (DMAE. “s.d”).

No entanto, o tratamento utilizado nas ETEs não foi desenvolvido para a remoção de contaminantes como drogas de abuso, sendo assim, eles podem não ser completamente removidos podendo chegar às águas superficiais (LUO *et al.*, 2014 apud ALVES *et al.*, 2017)

Além disso, deve-se considerar que a maior limitação é o descarte in natura do esgoto doméstico, indo diretamente para os rios e lagos, sem nenhum tipo de tratamento.

2.2 DROGAS DE ABUSO E SEUS METABÓLITOS

O termo “drogas de abuso” se refere a um conjunto de substâncias que são consumidas indiscriminadamente sem a prescrição de um profissional (DE OLIVEIRA VANJURA *et al.*, 2018). No Brasil, a portaria 344/98-SVS e suas atualizações, estabelece quais substâncias e medicamentos estão sujeitos a controle especial e quais são proscritos (SVS/MS, 1998).

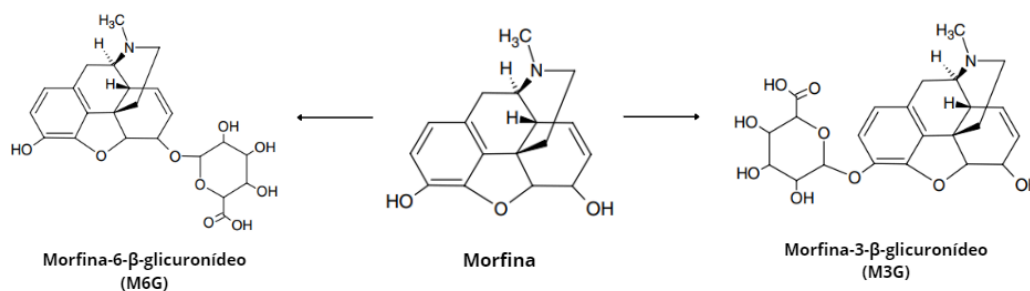
As drogas de abuso são classificadas em canabinoides, estimulantes anfetamínicos e outras substâncias alucinógenas, cocaínicos e opióides, de acordo com o Relatório Anual do Observatório Europeu das Drogas e da Toxicodependência (EMCDDA, 2008). Esse trabalho não tem como objetivo explicar detalhadamente cada grupo, portanto, foi feita uma breve definição dos compostos selecionados para esse estudo.

2.2.1 Opióides

A morfina é um alcalóide derivado natural do ópio, um pó de cor acastanhada, produzido a partir do suco leitoso extraído da cápsula da semente da planta *Papaver somniferum*, pertencente à família das *Papaveráceas*, popularmente conhecida como papoula (DUARTE, 2005; LE COUTEUR; BURRESON, 2006 apud STAUFFER, 2018). Ela atua como depressora do sistema nervoso central diminuindo sua atividade, e conseqüentemente, produzindo analgesia e hipnose (CARLINI *et al.*, 2007).

Os dois principais metabólitos majoritários da morfina são morfina-3-glicuronídeo (M3G) e morfina-6-glicuronídeo (M6G), formados a partir de sua conjugação com o ácido glicurônico, a principal via de metabolização da morfina (Figura 1) (GILMAN, 2003 apud STAUFFER, 2018; JÚNIOR, ALVES 2006).

Figura 1 - Morfina e seus metabólitos majoritários presentes na urina.



Fonte: a autora.

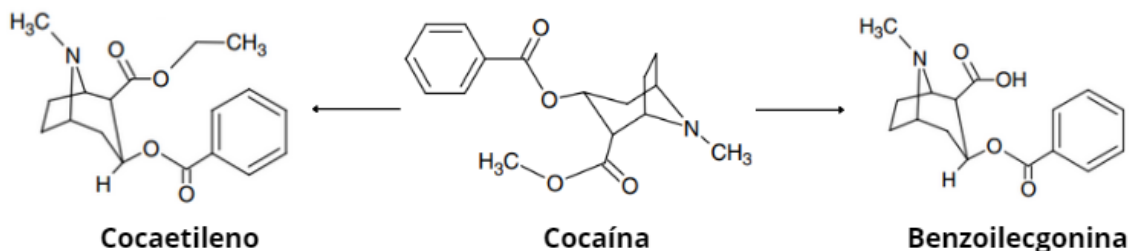
A principal via de excreção da morfina é a renal, majoritariamente sob forma de M3G, sendo apenas uma pequena parte excretada na forma inalterada. Aproximadamente 90% da eliminação total ocorre nas primeiras 24 horas após a administração (SANTOS, 2008).

2.2.2 Cocaínicos

A cocaína é um alcalóide tropânico obtido a partir das folhas de coca (*Erythroxylum coca*), apresentada de duas formas, como cloridrato (pó branco) ou como base livre (LUFT; MENDES, 2007). Ela atua como um estimulante do sistema nervoso central, produzindo efeitos como euforia, ansiedade e estado de alerta (CARLINI *et al.*, 2001).

Aproximadamente 80 a 90% da cocaína é metabolizada, sendo o principal metabólito a benzoilecgonina, além da cocaetileno, que é produzido quando a cocaína é consumida com álcool. Ambos são excretados na urina de 6 a 14 horas após a utilização (Figura 2) (LUFT; MENDES, 2007).

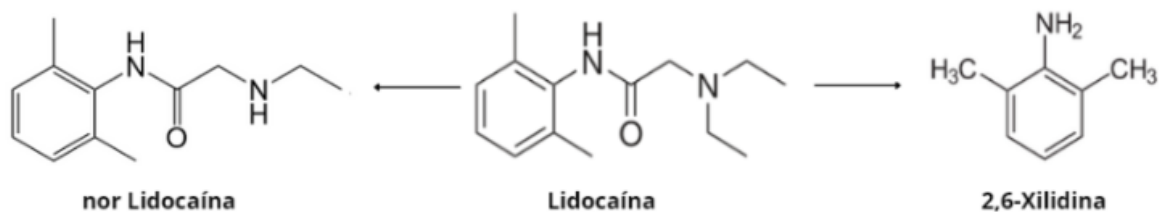
Figura 2 - Cocaína e seus metabólitos presentes na urina.



Fonte: a autora.

A lidocaína é um dos principais adulterantes da cocaína. Essa substância é um anestésico local, que é adicionada com o intuito de mimetizar os efeitos anestésicos da cocaína, dando a impressão de um produto de maior qualidade ao usuário (COLE *et al.*, 2011). Menos de 10% da lidocaína administrada é excretada na forma inalterada, e aproximadamente 90% na forma de metabólitos, como o conjugado 4-hidroxi-2,6-dimetilanilina, presente na urina (Figura 3) (CLORIDRATO DE LIDOCAÍNA, s.d.).

Figura 3 - Lidocaína e dois de seus metabólitos.



Fonte: a autora.

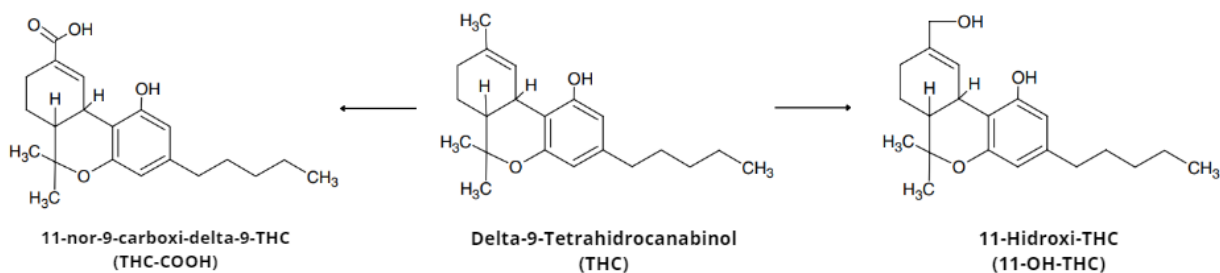
2.2.3 Canabinóides

O delta-9-tetra-hidrocanabinol (THC) é o principal componente psicoativo da *Cannabis sativa*, popularmente conhecida como maconha, responsável por suas propriedades alucinógenas. Ele atua como perturbadora do sistema nervoso central, provocando efeitos agradáveis como sensação de bem-estar, relaxamento e vontade de rir. Entretanto, pode apresentar também, efeitos desagradáveis como angústia e temor de perder o controle da mente (CARLINI, *et al.*, 2001).

O metabólito majoritário do THC é o 11-hidroxi-THC. O Δ^9 -tetrahydrocanabinol-9-ácido carboxílico (THC-COOH) é o metabólito majoritário presente na urina (VAN BOCXLAER *et al.*, 2000 apud PIZZOLATO *et al.*, 2007)

(Figura 4). Por serem bastante lipofílicos, o THC e seus metabólitos são eliminados gradativamente, podendo levar dias até sua eliminação total do organismo humano (RANG; RITTER; FLOWER; HENDERSON, 2015).

Figura 4 - THC e seus metabólitos majoritários presentes na urina.



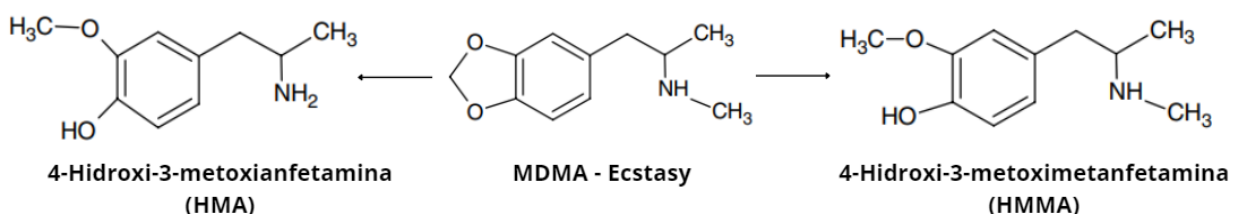
Fonte: a autora.

2.2.4 Estimulantes anfetamínicos

O 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) é um derivado da metanfetamina, e é o principal constituinte do ecstasy. Esse composto possui propriedades estimulantes, derivadas das anfetaminas e alucinógenas, derivadas da mescalina. (MORTON *et al.*, 2005). Ele provoca efeitos como felicidade, empatia, energia, proximidade com os outros (ALMEIDA; SILVA, 2003).

Aproximadamente 65% da dose de ecstasy é excretada sem metabolização, por via renal. Os metabólitos majoritários excretados na urina são o 4-hidroxi-3-metoxi-metanfetamina (HMMA) e 4-hidroxi-3-metoxi-anfetamina (HMA) (Figura 5) (PIZZOLATO *et al.*, 2007).

Figura 5 - MDMA e seus metabólitos majoritários presentes na urina.



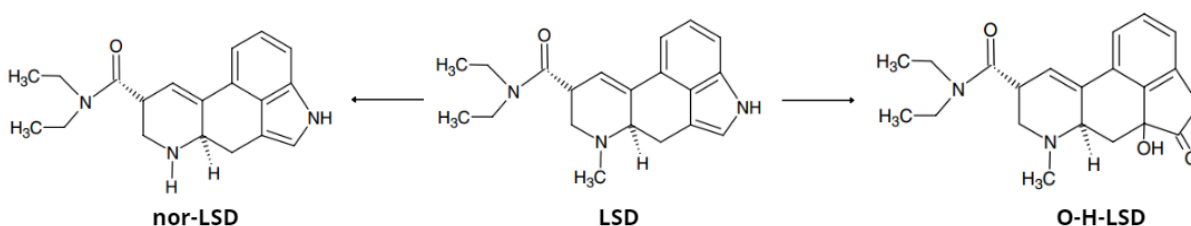
Fonte: a autora.

2.2.5 Alucinógenos

A dietilamida do ácido lisérgico (LSD), conhecida popularmente como “doce”, é um alucinógeno sintético, derivado de alcalóides oriundos do metabolismo do fungo *Claviceps purpurea* (NISHIMURA, 2007 apud MARIANO, 2019). Ele atua como perturbador do sistema nervoso central, causando efeitos como euforia, ilusões, pânico, alucinações visuais e auditivas, percepções aguçadas e experiências místicas (JUNIOR; DA COSTA, s.d.).

Os metabólitos majoritários presentes na urina são o 2-oxo-3-hidroxi dietilamida do ácido lisérgico (O-H-LSD) e o N-desmethyl-LSD nor-LSD, detectados com concentração muito maior que o composto original (SKLEROV *et al.*, 2000; PIETSCH *et al.*, 2004 apud PIZZOLATO *et al.*, 2007). O LSD e seus metabólitos podem ser detectados na urina de 12 a 24 h e 96 h após administração, respectivamente (JOHANSEN *et al.*, 2005 apud PIZZOLATO *et al.*, 2007).

Figura 6 - LSD e seus dois metabólitos majoritários presentes na urina.



Fonte: a autora.

2.3. IDENTIFICAÇÃO DE COMPOSTOS EM AMOSTRAS UTILIZANDO A METODOLOGIA DE COMPOSTOS SUSPEITOS

A metodologia qualitativa de compostos suspeitos (do inglês “suspect screening”), é uma alternativa para avaliar a presença destes compostos, sem a necessidade da utilização dos padrões (PERIN, 2021).

A técnica de cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas por tempo de voo (LC-QTOF-MS), no modo de aquisição *broad band collision induced dissociation* (bbCID), permite a análise pós-data dos compostos, pois obtém um

conjunto de dados completo referente aos componentes presentes na amostra, com alta sensibilidade (ARSAND, 2019).

Nessa metodologia, inicialmente é necessário construir um banco de dados com informações como massa exata, razão isotópica e padrão de fragmentação dos compostos a serem investigados (BACKE, 2021). Geralmente, a seleção destes é feita considerando o consumo pela população, aplicações na indústria ou em outras atividades cotidianas, que pode acarretar em maior incidência no ambiente e potencial ameaça ao ecossistema e saúde humana. (HUG et al., 2014).

Para a confirmação final inequívoca dos analitos analisados seria necessário a análise do padrão de referência, o que muitas vezes não é viável nos laboratórios. Com o objetivo de dar mais confiabilidade aos dados obtidos por *suspect screening*, Schymanski e colaboradores (SCHYMANSKI *et al.*, 2014) propuseram cinco níveis de confiança (NCs) para a identificação dos compostos (Figura 7):

- Nível 1: quando a estrutura do composto analisado é confirmada com a utilização de padrões de referência, e os tempos de retenção são correspondentes.
- Nível 2: quando é possível propor uma estrutura para o composto a partir da comparação com o perfil de fragmentação disponível na literatura ou em bibliotecas de espectros de massa. Nesse caso, é importante que as condições experimentais utilizadas sejam as mesmas na referência consultada.
- Nível 3: quando existem evidências de possíveis estruturas, mas não há informação suficiente para propor uma estrutura exata.
- Nível 4: quando a fórmula molecular é atribuída inequivocamente, com base nos espectros de massa e informações adicionais como presença de isótopos, adutos e fragmentos característicos, porém não há informações suficientes para propor uma estrutura exata.
- Nível 5: quando há apenas a identificação das massas exatas.

Figura 7 - Níveis de confiança para classificação dos resultados.



Fonte: Adaptado de Schymanski *et al.*, 2014.

3. OBJETIVOS

Utilizar a metodologia de compostos suspeitos para investigar a presença de drogas de abuso e seus metabólitos na água do Arroio Dilúvio.

3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Elaborar um banco de dados, pela abordagem de compostos suspeitos, para drogas de abuso e seus principais metabólitos;
- Utilizar fluxo de trabalho preestabelecido para identificação de compostos pela metodologia de compostos suspeitos;
- Utilizar os dados obtidos na análise das amostras de água do Arroio Dilúvio, coletadas em monitoramento ambiental realizado entre 2016 e 2018;
- Realizar análise estatística da ocorrência destes compostos, nas amostras do monitoramento realizado.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 MATERIAIS

Foram utilizados os dados obtidos das análises da água do Arroio Dilúvio, que foram coletadas nos meses de março, junho, setembro e dezembro de 2016 a 2018, para o desenvolvimento da tese de doutorado de Juliana Arsand (ARSAND, 2019). O processamento dos dados foi realizado no software TASQ Bruker Daltonics 2.2 (Targeted Analysis for Screening and Quantitation). As informações sobre os pontos de coleta, preparação das amostras e condições analíticas estão detalhados nos ANEXOS A e B .

4.2. MÉTODO

4.2.1 Seleção das drogas de abuso a serem estudadas

A seleção das drogas de abuso a serem estudadas no presente trabalho foi realizada a partir do III Levantamento Nacional sobre o Uso de Drogas pela População Brasileira (2017), as quais foram selecionadas as mais usuais. Após a seleção, buscou-se na literatura dois metabólitos majoritários de cada uma delas. As drogas selecionadas, bem como seus respectivos metabólitos estão presentes no Quadro 1.

Quadro 1 - Compostos suspeitos selecionados com suas respectivas fórmulas moleculares e massas exatas.

| Nome | Fórmula molecular | Massa exata |
|--|--------------------|-------------|
| 3,4-Metilenodioximetanfetamina (MDMA) | $C_{11}H_{15}NO_2$ | 193,1103 |
| 4-Hidroxi-3-metoximetanfetamina (HMMA) | $C_{11}H_{17}NO_2$ | 195,1259 |
| 4-Hidroxi-3-metoxianfetamina (HMA) | $C_{10}H_{15}NO_2$ | 181,1103 |
| Cocaína | $C_{17}H_{21}NO_4$ | 303,1471 |
| Benzoilecgonina | $C_{16}H_{19}NO_4$ | 289,1314 |
| Cocaetileno | $C_{18}H_{23}NO_4$ | 317,1627 |
| Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) | $C_{21}H_{30}O_2$ | 314,2246 |
| 11-nor-9-carboxi-delta-9 THC (THC-COOH) | $C_{21}H_{28}O_4$ | 344,1988 |

| | | |
|---|----------------------|----------|
| 11-hidroxi-THC (11-OH-THC) | $C_{21}H_{30}O_3$ | 330,2195 |
| Dietilamida do ácido lisérgico (LSD) | $C_{20}H_{25}N_3O$ | 323,1998 |
| 2-oxo-3-hidroxi dietilamida do ácido lisérgico (O-H-LSD) | $C_{20}H_{25}N_3O_3$ | 355,1896 |
| Nor-LSD | $C_{19}H_{23}N_3O$ | 309,1841 |
| Morfina | $C_{17}H_{19}NO_3$ | 285,1365 |
| Morfina-3-β-glicuronídeo (M3G) | $C_{23}H_{27}NO_9$ | 461,1686 |
| Morfina-6-β-glicuronídeo (M6G) | $C_{23}H_{27}NO_9$ | 461,1686 |
| Lidocaína | $C_{14}H_{22}N_2O$ | 234,1732 |
| 2,6-xilidina | $C_8H_{11}N$ | 121,0891 |
| Nor lidocaína | $C_{12}H_{18}N_2O$ | 206,1419 |

Fonte: a autora.

4.2.2 Análise de Compostos Suspeitos (*Suspect Screening*)

Para a construção do banco de dados dos compostos selecionados, utilizou-se prioritariamente as plataformas MzCloud(<https://www.mzcloud.org/>) e MassBank (<https://massbank.eu/MassBank/>), para obter os valores de massa dos principais íons qualificadores, a partir dos espectros de massa experimentais. Para os espectros não encontrados nessas plataformas, foi feita a busca em trabalhos publicados anteriormente, por meio do Google Scholar e Sciencedirect. Os fragmentos foram pesquisados nas mesmas condições de análise das amostras: espectrômetro de massa do tipo LC-Q-TOF/MS, no modo de ionização positivo, com energia de colisão variando entre 20 e 40 eV.

A tabela contendo nome, fórmula molecular e massa dos principais íons qualificadores de cada composto, foi importada para o software TASQ para elaboração do método. O calibrante interno utilizado foi o formiato de sódio (NaCOOH), portanto selecionou-se para marcar como positivos, adutos protonados $[M+H]^+$ e de sódio $[M+Na]^+$, com intensidade igual ou superior a 1000, referentes aos íons precursores das fórmulas moleculares incluídas no método.

As demais condições utilizadas para o processamento dos dados no TASQ estão especificadas no ANEXO C.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A tabela contendo as informações dos 18 compostos (Quadro 2) foi importada para o software TASQ e processada para as 54 amostras em triplicata analisadas. Neste trabalho foi utilizado o fluxo de trabalho desenvolvido para a avaliação de compostos suspeitos nas amostras de águas superficiais do Arroio Dilúvio (FEIJÓ, 2024).

No primeiro processamento, considerou-se suspeito todos os compostos que apresentaram, dentre outros parâmetros definidos, o íon precursor com área superior a 1000, erro de massa menor ou igual a 5 ppm e variabilidade isotópica (mSigma) menor ou igual a 50. A partir dos resultados obtidos no primeiro processamento, foram adicionados à tabela os valores de tempo de retenção dos compostos suspeitos, com variação máxima tolerada de 0,5 minutos, e os íons qualificadores.

Quadro 2 - Conjunto de dados para busca de compostos suspeitos no software TASQ.

| Referência | Nome | Fórmula molecular | Qual 1 | Qual 2 | Qual 3 |
|------------|---|---|----------|----------|----------|
| 1 | 3,4-Metilenodioximetanfetamina (MDMA) | C ₁₁ H ₁₅ NO ₂ | 163,0754 | - | - |
| 1 | 4-Hidroxi-3-metoximetanfetamina (HMMA) | C ₁₁ H ₁₇ NO ₂ | 165,0910 | - | - |
| 1 | 4-Hidroxi-3-metoxianfetamina (HMA) | C ₁₀ H ₁₅ NO ₂ | 165,0910 | 137,0597 | - |
| 1 | Cocaína | C ₁₇ H ₂₁ NO ₄ | 182,1176 | - | - |
| 1 | Benzoilecgonina | C ₁₆ H ₁₉ NO ₄ | 168,1019 | - | - |
| 1 | Cocaetileno | C ₁₈ H ₂₃ NO ₄ | 196,1332 | - | - |
| 1 | Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) | C ₂₁ H ₃₀ O ₂ | 259,1693 | 193,1223 | 135,1168 |
| 2 | 11-nor-9-carboxi-delta-9 THC (THC-COOH) | C ₂₁ H ₂₈ O ₄ | 327,1955 | 299,2006 | - |
| 2 | 11-hidroxi-THC (11-OH-THC) | C ₂₁ H ₃₀ O ₃ | 313,2152 | 233,1169 | 191,0698 |
| 1 | Dietilamida do ácido lisérgico (LSD) | C ₂₀ H ₂₅ N ₃ O | 281,1648 | 223,123 | 208,0757 |
| 2 | 2-oxo-3-hidroxi dietilamida do ácido lisérgico (O-H-LSD) | C ₂₀ H ₂₅ N ₃ O ₃ | 338,1869 | 265,0977 | 237,1028 |
| 1 | Nor-LSD | C ₁₉ H ₂₃ N ₃ O | 237,1022 | 209,1073 | - |

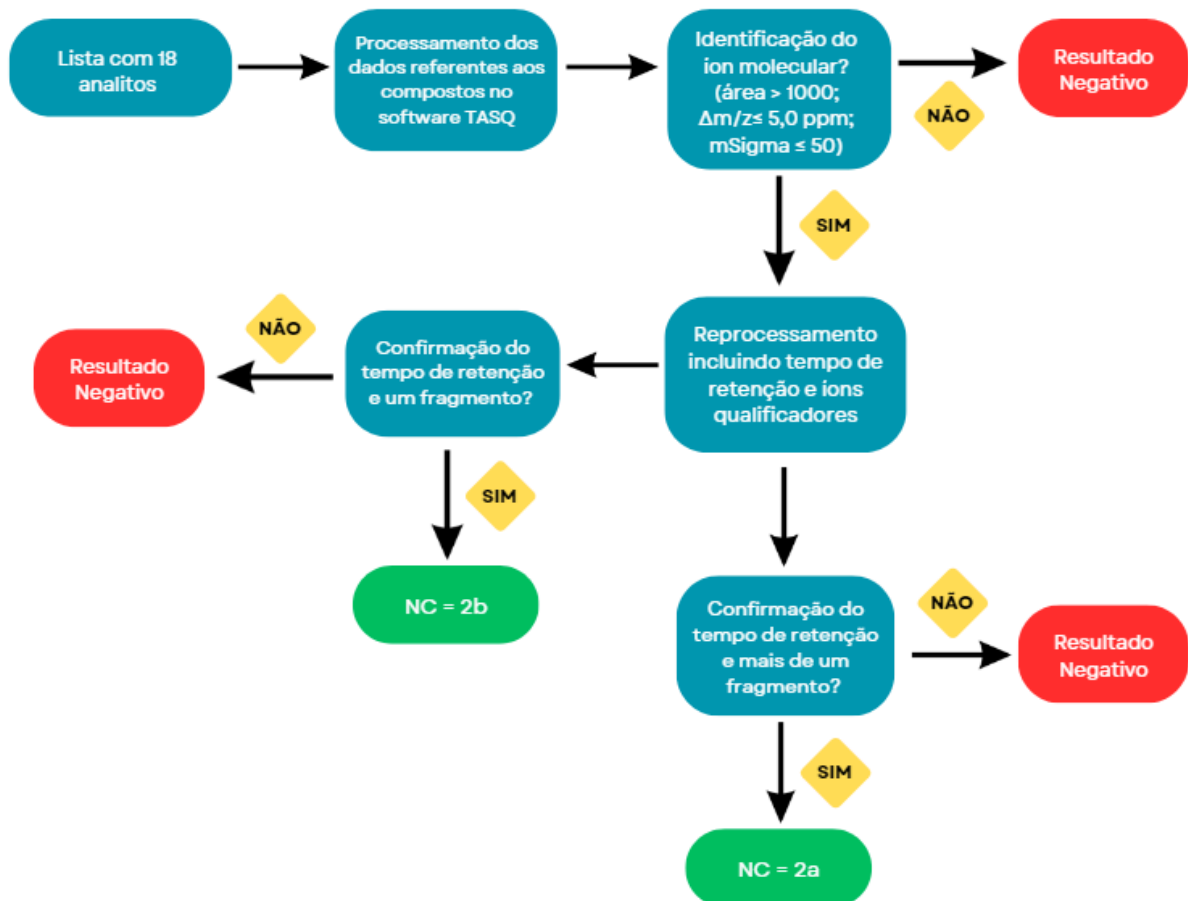
| | | | | | |
|---|--|--------------------|----------|----------|---|
| 1 | Morfina | $C_{17}H_{19}NO_3$ | 229,0859 | 201,0910 | - |
| 1 | Morfina-3-β-glicuronídeo (M3G) | $C_{23}H_{27}NO_9$ | 286,1438 | - | - |
| 1 | Morfina-6-β-glicuronídeo (M6G) | $C_{23}H_{27}NO_9$ | 286,1438 | - | - |
| 1 | Lidocaína | $C_{14}H_{22}N_2O$ | 86,0964 | - | - |
| 1 | 2,6-xilidina | $C_8H_{11}N$ | 107,0730 | 105,0699 | - |
| 1 | Nor lidocaína | $C_{12}H_{18}N_2O$ | 58,0651 | - | - |

Fonte: a autora. Os números indicados nas referências correspondem a plataforma MzCloud(<https://www.mzcloud.org/>) (1), e literatura (2). Espectros de fragmentação THC-COOH e 11-OH-THC (FERRER, 2020) e O-H-LSD (GOMES, 2008).

Os resultados foram classificados de acordo com os níveis de confiança propostos por Schymanski e colaboradores (SCHYMANSKI, *et al.*, 2014). Não foi considerado o NC 5 para nenhum dos analitos, uma vez que para a elaboração do método as fórmulas moleculares e os nomes de cada composto foram atribuídos, portanto, partiu-se do NC 4. Para os compostos em que foi identificado o íon molecular, com exatidão de massa e valor de mSigma dentro da tolerância estabelecida, foi atribuído o NC 3. Para os compostos os quais foram identificados os fragmentos de massa para os íons qualificadores, foi atribuído o NC 2, que é subdividido em 2a e 2b. Os compostos para os quais foram identificados mais de um íon qualificador, ou que possuíam um único íon qualificador para ser monitorado e o mesmo foi identificado, foram classificados com NC 2a. Os que possuíam mais de um íon qualificador para ser monitorado, mas somente um foi identificado, foram classificados com NC 2b. O NC 1 não foi considerado neste trabalho, uma vez que é necessária a confirmação com um padrão de referência e não se dispôs de padrões neste estudo.

Foram considerados positivos somente os compostos classificados nos níveis 2a e 2b. O fluxo de trabalho está apresentado na Figura 8.

Figura 8 - Fluxo de trabalho estabelecido para investigação da presença de drogas de abuso em águas superficiais do Arroio Dilúvio.



Fonte: Adaptado de FEIJÓ 2024.

A interpretação de todos os resultados foi realizada com base na pontuação MRSQ (Figura 9), gerada pelo software TASQ, a partir dos parâmetros especificados no método. As letras maiúsculas representam exatidão de massa (M), tempo de retenção (R), ajuste do padrão isotópico (valor mSigma; S) e íons qualificadores (presença e proximidade dos resultados da razão iônica; Q). Essa pontuação é apresentada na forma de um gráfico de barras codificado com cores, que indicam a qualidade dos valores obtidos para cada parâmetro.

Figura 9 - Pontuação MRSQ obtida pelo software TASQ.



Fonte: Adaptado de Bruker Daltonics 2021.

A pontuação MRSQ é obtida a partir da diferença entre um valor teórico, que é fornecido ao método, e um valor experimental, obtido após o processamento. É necessário fornecer um limite superior e inferior para avaliar como os valores se ajustam dentro da faixa estabelecida, e a partir disso é feita a atribuição das cores para cada parâmetro. Se o valor obtido para a diferença entre o valor teórico e o experimental for igual a zero ou abaixo do limite inferior, o resultado será verde (resultado satisfatório). Se estiver entre o limite inferior e o superior, o resultado será amarelo (aceitável). Caso esteja acima do limite superior, o resultado será vermelho (não satisfatório), e será desconsiderado. Em relação aos íons qualificadores, quando todos os que foram definidos como obrigatórios foram encontrados, o resultado apresenta cor verde. No caso em que um ou mais íons qualificadores definidos como obrigatórios não foram encontrados, o resultado apresenta cor amarela, e ambos os resultados são aceitos.

O Quadro 3 apresenta os critérios de aceitação utilizados no método para avaliação dos resultados pelo TASQ.




Quadro 3 - Critérios de aceitação utilizados no método para avaliação dos resultados pelo TASQ.

| Parâmetro | Limites | Tabela de resultados (codificação de cores) |
|-----------------------------|------------------------------|---|
| Tempo de Retenção (minutos) | $0 \leq \Delta RT \leq 0,25$ | Verde |
| | $0,25 < \Delta RT \leq 0,50$ | Amarelo |
| | $0,50 < \Delta RT$ | Vermelho |
| Exatidão de massa (ppm) | $0 \leq \Delta m/z \leq 3,0$ | Verde |
| | $3,0 < \Delta m/z \leq 5,0$ | Amarelo |
| | $0,50 < \Delta m/z$ | Vermelho |
| Valor de mSigma | $0 \leq S \leq 25$ | Verde |
| | $25 < S \leq 50$ | Amarelo |
| | $50 < \Delta m/z$ | Vermelho |

Fonte: Baseado no Manual Bruker Daltonics, 2021.

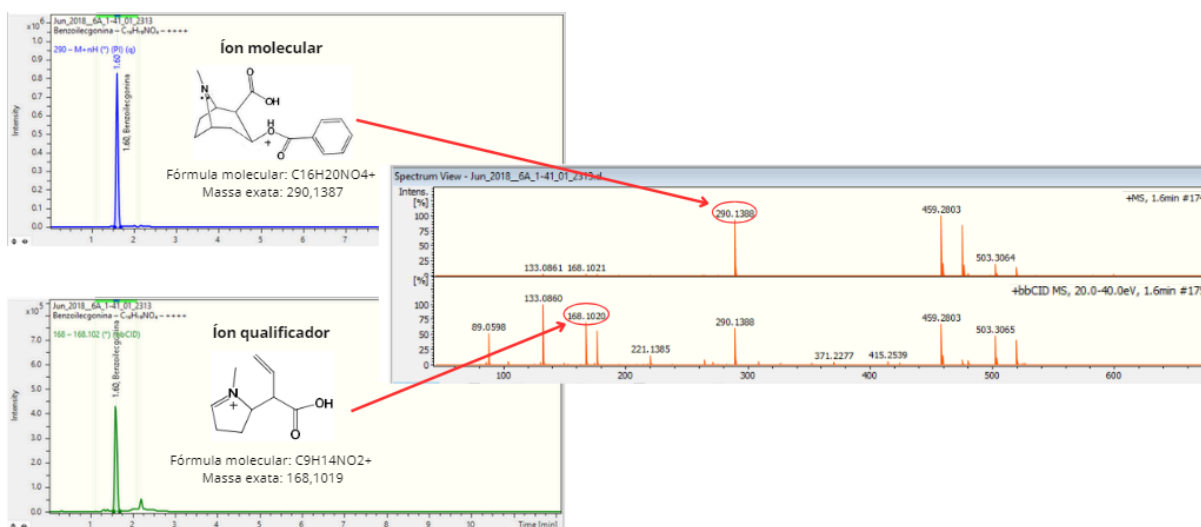
A seguir, será apresentado um exemplo contendo o cromatograma, íons qualificadores encontrados e a possível fragmentação do íon molecular, de um dos compostos investigados que apresentou resultado positivo (Figuras 10 e 11).

Figura 10 - Resultados do software TASQ para o composto benzoilecgonina. Amostra 6 de junho de 2018.

| | |
|-----------------|---|
| Jun_2018_6A_... |  |
| Jun_2018_6B_... |  |
| Jun_2018_6C_... |  |

Fonte: Dados extraídos do TASQ.

Figura 11 - Cromatograma do íon molecular (m/z 290,1387 Da) e íon qualificador (m/z 168,1019 Da) da benzoilecgonina com seus respectivos espectros de massa.



Fonte: a autora.

O Quadro 4 apresenta a lista dos 3 compostos que obtiveram resultado positivo para a metodologia de compostos suspeitos empregada neste trabalho. Os mesmos foram classificados com o NC 2a pois só possuíam um íon qualificador a ser monitorado.

Quadro 4 - Compostos com resultados positivos para a metodologia de suspect screening utilizada.

| Nome do composto | Fórmula molecular | Tr (min) | Qual 1 | NC |
|------------------|--------------------|-----------|----------|----|
| Cocaína | $C_{17}H_{21}NO_4$ | 1,9 - 2,3 | 182,1176 | 2a |
| Benzoilecgonina | $C_{16}H_{19}NO_4$ | 1,6 - 1,9 | 168,1019 | 2a |
| Lidocaína | $C_{14}H_{22}N_2O$ | 1,5 - 2,0 | 86,0964 | 2a |

Fonte: a autora.

A partir da lista dos compostos positivos, construiu-se uma tabela para avaliar quais analitos estavam presentes nas amostras (Quadro 5), e um gráfico para avaliar a frequência das suas detecções (Figura 13).

Quadro 5 - Compostos presentes em cada amostra.

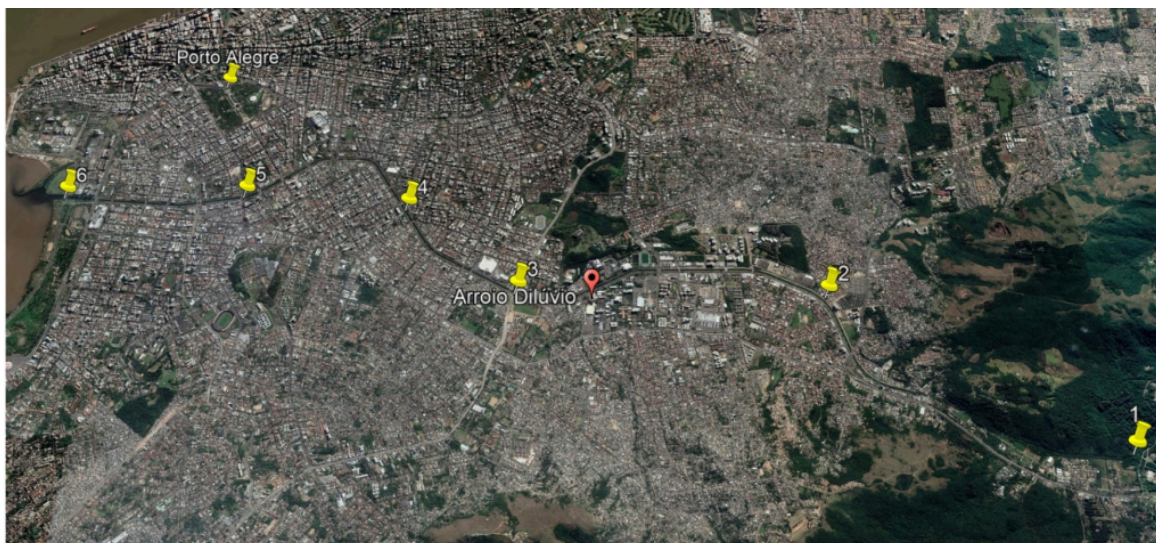
| | 2016 | | 2017 | | | | 2018 | | |
|---|--------------------|--------------------|------------|-------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|----------|
| | Setembro | Dezembro | Março | Junho | Setembro | Dezembro | Março | Junho | Setembro |
| 1 | LID BENZ | LID, BENZ e COC | LID COC | LID BENZ | LID BENZ | LID BENZ | LID, BENZ e COC | LID, BENZ e COC | LID |
| 2 | LID, BENZ e COC | LID BENZ | LID COC | LID BENZ | LID, BENZ e COC | LID, BENZ e COC | LID, BENZ e COC | LID, BENZ e COC | LID |
| 3 | LID, BENZ e COC | LID, BENZ e COC | LID COC | LID BENZ | LID BENZ | LID, BENZ e COC | LID, BENZ e COC | LID, BENZ e COC | LID |
| 4 | LID, BENZ e COC | LID, BENZ e COC | LID COC | LID BENZ | LID BENZ | LID, BENZ e COC | LID, BENZ e COC | LID, BENZ e COC | LID |
| 5 | LID, BENZ e COC | LID, BENZ e COC | LID COC | LID BENZ | LID BENZ | LID, BENZ e COC | LID, BENZ e COC | LID, BENZ e COC | LID |
| 6 | LID, BENZ e COC | LID, BENZ e COC | LID COC | LID BENZ | LID BENZ | LID, BENZ e COC | LID, BENZ e COC | LID, BENZ e COC | LID |

Fonte: a autora.

Além dos compostos presentes no Quadro 4, foram encontrados resultados positivos para os metabólitos 11-OH-THC, THC-COOH e O-H-LSD. No entanto, devido à baixa frequência de detecção (menos de 1%), eles não foram avaliados com relação à presença nas amostras para análise espaço-temporal.

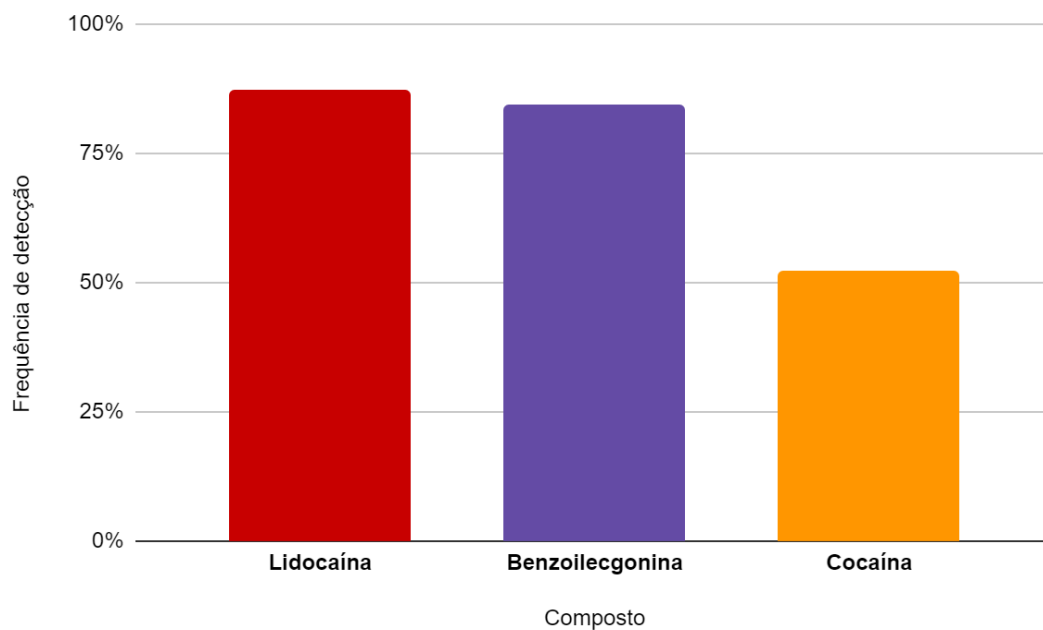
Os pontos de amostragem estão apresentados na Figura 12, onde o ponto 1 é o mais próximo da nascente e o ponto 6 é o mais próximo da foz do Arroio Dilúvio.

Figura 12 - Pontos de amostragem no Arroio Dilúvio.



Fonte: (ARSAND *et al.*, 2020).

Figura 13 - Frequência de detecção dos compostos nas amostras avaliadas.



Fonte: a autora.

A lidocaína foi o composto que apresentou maior frequência de detecção nas amostras, possivelmente, pois além de ser utilizada como adulterante da cocaína, ela também é frequentemente utilizada em hospitais. O segundo de maior frequência foi a benzoilecgonina, e após a cocaína. Esse resultado pode estar relacionado a

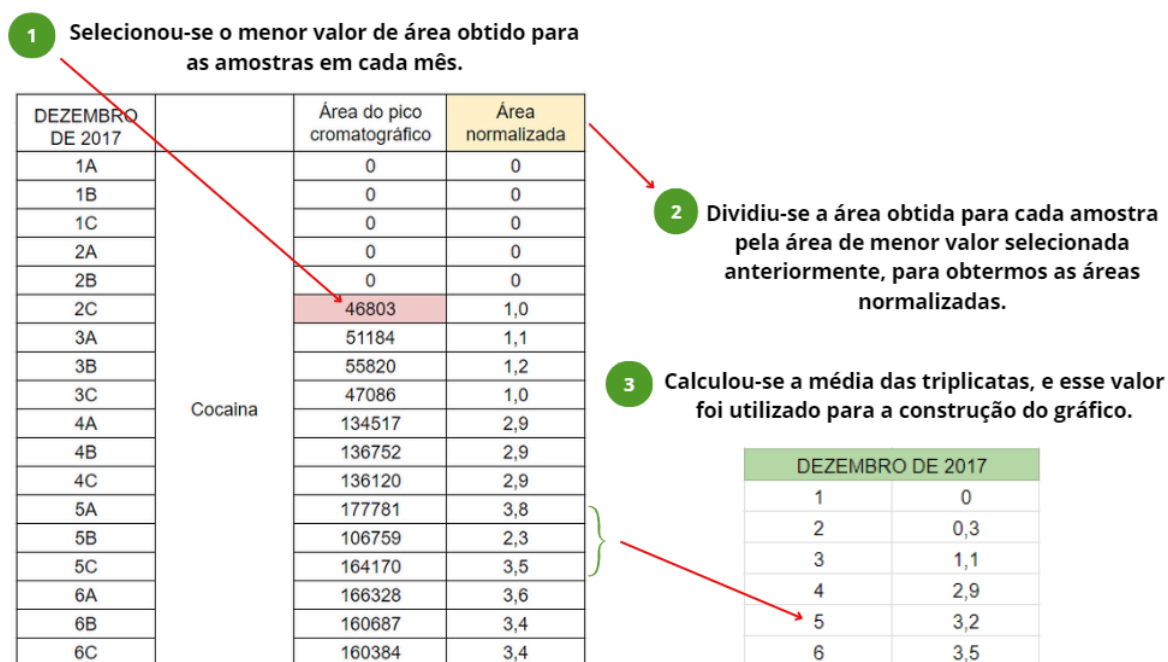
uma maior taxa de excreção da benzoilecgonina em relação à cocaína inalterada, por se tratar de um metabólito.

A área sob o pico cromatográfico é uma medida da quantidade de composto presente na amostra. Essa área é calculada pela integração do sinal de intensidade registrada pelo detector de massas ao longo do tempo de retenção do composto. Teoricamente, para um mesmo composto, quanto maior sua concentração maior será a intensidade do sinal, resultando em uma área maior sob o pico cromatográfico. Para compostos diferentes, esta relação nem sempre é verdadeira, uma vez que a área de cada composto, dependerá da sua ionização. Em um espectrômetro de massas, acoplado à cromatografia a líquido, a etapa de ionização ocorre na entrada do espectrômetro. Vários fatores irão contribuir para a eficiência da etapa de ionização, que é específica de cada composto. Portanto, para compostos diferentes, aquele que apresenta maior área sob o pico, não será necessariamente o de maior concentração. Desta forma a comparação entre os valores de área só é válida para o mesmo composto.

Sendo assim, foi feita uma análise comparativa das áreas dos picos cromatográficos registradas para cada um dos compostos, com a finalidade de avaliar suas variações e suas possíveis justificativas.

Para a melhor visualização dos dados, foi feita a normalização das áreas das amostras de forma que eles pudessem compor um único gráfico, a fim de avaliar a flutuação de cada composto entre os pontos de amostragem. Um exemplo é apresentado na Figura 14. Os valores de todas as áreas obtidas para picos cromatográficos de cada composto estão presentes no APÊNDICE A.

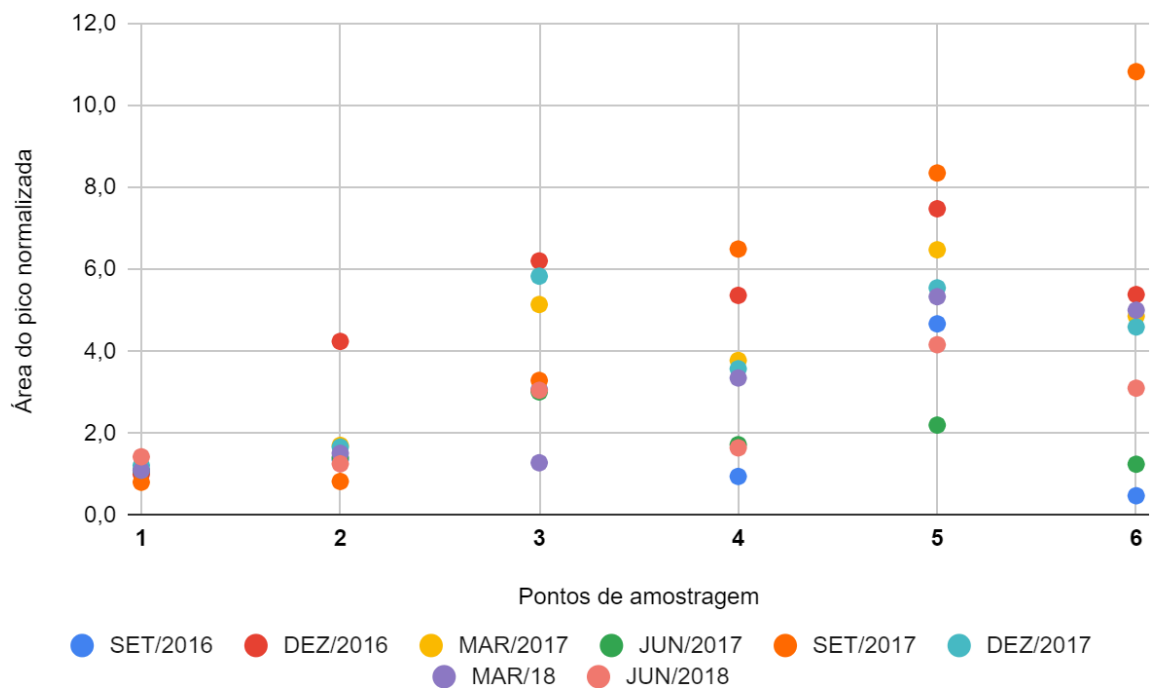
Figura 14 - Exemplo do processo de normalização das áreas, para a representação gráfica da variação das áreas dos compostos (exemplo: cocaína, amostras de dezembro de 2017).



Fonte: a autora.

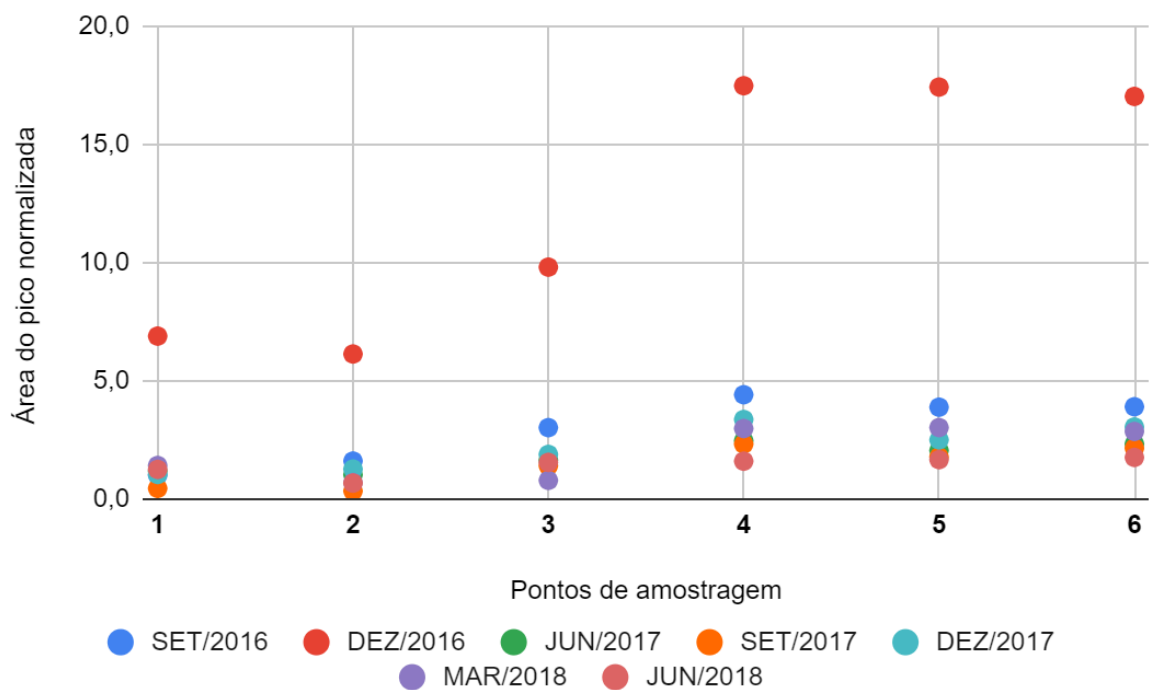
Os gráficos para avaliação da variação das áreas para cada composto, após a normalização, estão apresentados nas Figuras 15, 16 e 17.

Figura 15 - Variação da lidocaína nos pontos de amostragem, no período de 2016 a 2018.



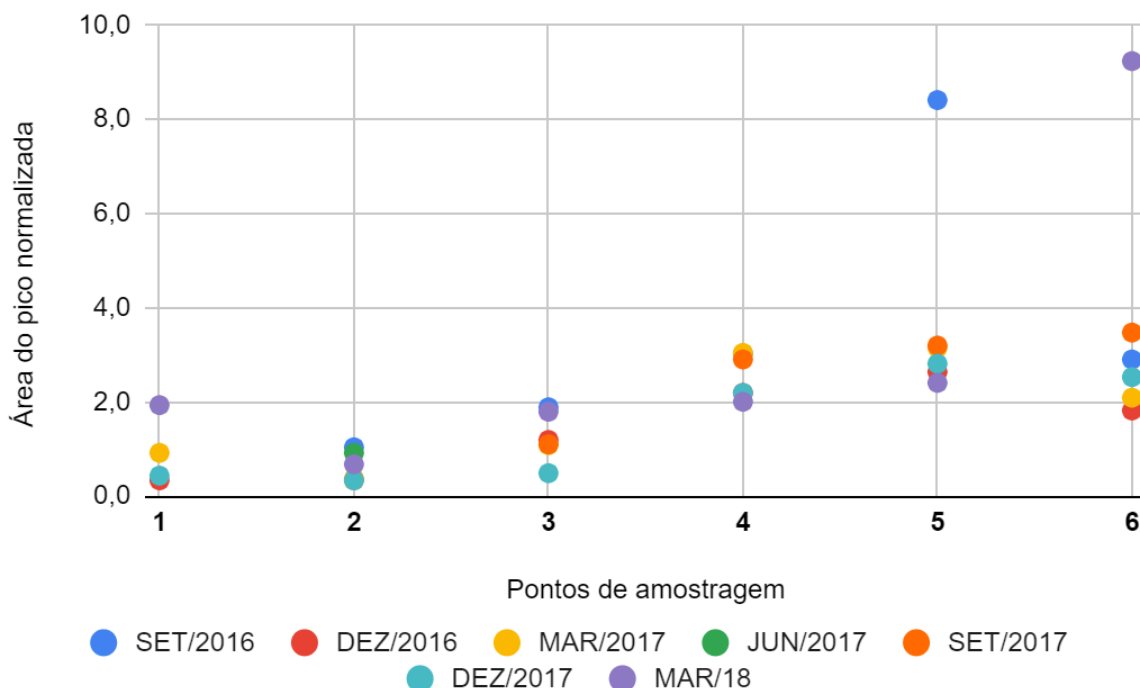
Fonte: a autora.

Figura 16 - Variação da benzoilecgonina nos pontos de amostragem, no período de 2016 a 2018.



Fonte: a autora.

Figura 17 - Variação da cocaína nos pontos de amostragem, no período de 2016 a 2018.



Fonte: a autora.

Os meses de setembro de 2018 (para a lidocaína) e março de 2017 (para a benzoilecgonina) foram considerados *outliers*, pois apresentaram concentrações muito maiores em relação aos demais meses. Portanto foram retirados do gráfico para melhorar a visualização dos dados. Os gráficos em relação a esses meses estão apresentados no APÊNDICE B.

A partir dos gráficos apresentados nas Figuras 15, 16 e 17, pode-se observar que a tendência geral da variação das áreas foi um aumento progressivo do ponto 1 até o ponto 5 com uma redução pouco pronunciada no sentido do ponto 6.

O ponto 1, já apresenta incidência destes compostos, uma vez que há uma ocupação irregular entre a nascente e este ponto. O aumento crescente no sentido do ponto 5, destaca o aumento da urbanização em torno do Arroio Dilúvio. No ponto 6, é possível observar uma tendência de diminuição das áreas para os três contaminantes, o que pode ser justificado pois este ponto está localizado onde o Arroio Dilúvio deságua no Lago Guaíba, o que leva a possível diluição.

Nos pontos de aumento das áreas normalizadas, pode-se citar a proximidade de setores importantes, como é o caso dos hospitais São Lucas e Ernesto Dornelles.

Apesar de não ter sido possível obter, no presente trabalho, a concentração dos compostos identificados no Arroio Dilúvio, estudos realizados em outras regiões do Brasil obtiveram concentrações em ng/L para esses compostos (Quadro 5). Estes dados publicados, podem ser utilizados para inferir que provavelmente as concentrações para as drogas de abuso encontradas neste trabalho possam estar na mesma faixa de concentração, ou seja, ng/L.

Quadro 6 - Concentrações obtidas para a cocaína, benzoilecgonina e lidocaína em regiões do Brasil.

| Composto | Concentração | Local |
|-----------------|-----------------------|---------------------------------------|
| Cocaína | 6 - 62 ng/L | São Paulo (CAMPESTRINI; JARDIM, 2017) |
| | 366 - 5.896 ng/L | Manaus (THOMAS <i>et al.</i> , 2014) |
| Benzoilecgonina | 10 - 1019 ng/L | São Paulo (CAMPESTRINI; JARDIM, 2017) |
| | 5 - 170 ng/L | São Paulo (LOCATELLI, 2011) |
| | 366 - 5.896 ng/L | Manaus (THOMAS <i>et al.</i> , 2014) |
| Lidocaína | máximo de 193,20 ng/L | Porto Alegre (PERIN, 2021) |

Fonte: a autora.

6. CONCLUSÃO

A metodologia de compostos suspeitos foi adequada para a investigação da presença de drogas de abuso e seus metabólitos na água do Arroio Dilúvio. A análise estatística mostrou a ocorrência desses compostos nos pontos de amostragem, nos diferentes meses de coleta

A partir da tabela elaborada, no presente trabalho, para busca drogas de abuso e seus metabólitos e seguindo o fluxo de trabalho previamente estabelecido, foram classificados como resultados positivos a cocaína, benzoilecgonina e lidocaína. Não foram encontrados resultados positivos para o LSD; nor LSD; 2,6-xilidina; nor lidocaína; MDMA; HMMA; HMA; cocaetileno; THC; morfina; M3G e M6G. Os metabólitos THC-COOH; 11-OH-THC e O-H-LSD, apresentaram resultado positivo em apenas uma amostra.

Os resultados obtidos neste trabalho demonstraram que, conforme o esperado, tendo em vista o aumento da urbanização aos arredores do Arroio Dilúvio, as áreas dos picos cromatográficos aumentam do ponto 1 no sentido do ponto 5, e no ponto 6 ocorre tendência de diminuição das áreas, possivelmente relacionado a uma diluição. Além disso, mostram que o lançamento de esgoto doméstico no Arroio Dilúvio no período avaliado, deve ser uma prática constante pela população que vive no entorno. Esta inferência, baseia-se no fato de que a presença de drogas de abuso em água é decorrente do consumo humano. Paralelamente, a contribuição de efluente hospitalar, deve ser considerada como um indício, pois o aumento das áreas para a lidocaína ocorreu próximo a hospitais. A cocaína e a benzoilecgonina foram encontradas em todos os pontos de amostragem, podendo estar relacionado a um constante consumo desta droga de abuso pela população de Porto Alegre.

É importante salientar, que a metodologia analítica utilizada na análise das amostras, foi otimizada e validada para análise de fármacos e agrotóxicos (ARSAND, 2019). A metodologia não visava drogas de abuso e seus metabólitos, portanto o fato de alguns dos compostos buscados não terem sido identificados, pode ser devido à questão metodológica (etapa de preparo de amostra, principalmente).

Ademais, a tabela construída neste trabalho para investigar a presença de drogas de abuso e seus metabólitos, por meio de análise pós data, pode servir como

base para ampliação da área de amostragem para outros monitoramentos realizados pelo laboratório como lago Guaíba, rio Gravataí, e rio dos Sinos.

REFERÊNCIAS

ALVES, T., GIRARDI, R., PINHEIRO, A. Micropoluentes orgânicos: ocorrência, remoção e regulamentação. **Revista de Gestão de Água da América Latina**, v. 14, n. 1, p. 1-10, 2017.

ARSAND, J. B. Avaliação Ambiental Da Presença De Contaminantes Emergentes Em Água De Rio Utilizando Espectrometria De Massa. Tese de Doutorado (Doutorado em Química) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2019.

ARSAND, J. B. et al. Presence of antibiotic resistance genes and its association with antibiotic occurrence in Dilúvio River in southern Brazil. **Science of the Total Environment**, v. 738, p. 139781, 2020.

BACKE, W. J. Suspect and non-target screening of reuse water by large-volume injection liquid chromatography and quadrupole time-of-flight mass spectrometry. **Chemosphere**, v. 266, p. 128961, 2021.

BIJLSMA, L. et al. Performance of the linear ion trap Orbitrap mass analyzer for qualitative and quantitative analysis of drugs of abuse and relevant metabolites in sewage water. **Analytica Chimica Acta**, v. 768, p. 102-110, 2013.

CAMPESTRINI, I.; JARDIM, W. F. Occurrence of cocaine and benzoylecgonine in drinking and source water in the São Paulo State region, Brazil. **Science of The Total Environment**, v. 576, p. 374-380, 2017.

CARLINI, E. A. et al. Drogas Psicotrópicas – O que são e como agem. **Revista Imesc**, n. 3, p. 9-35, 2001.

CARLINI, E. A. et al. Livroto informativo sobre drogas psicotrópicas. CEBRID – Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas. Universidade Federal de São Paulo. São Paulo, 2 Set 2007. Disponível em: <http://www.saudedireta.com.br/docsupload/1335266771livreto_informativo_sobre_druga_psi_cotropicas_parte_001.pdf>. Acesso em: maio de 2024.

CLORIDRATO DE LIDOCAÍNA: solução injetável. Responsável técnico Eliza Yukie Saito. São Paulo: Blau Farmacêutica S.A. MODELO DE BULA PROFISSIONAIS DE SAÚDE. Disponível em:
https://www.blau.com.br/storage/app/media/bulas/novas/Bula_Cloridrato_Lidocaina.pdf. Acesso em: maio de 2024.

COLE, C. *et al.* Adulterants in illicit drugs: a review of empirical evidence. **Drug testing and analysis**, v. 3, n. 2, p. 89-96, 2011.

DE ALMEIDA, S. P. de; SILVA, M. T. A. Ecstasy (MDMA): effects and patterns of use reported by users in São Paulo. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 25, p. 11-17, 2003.

DE OLIVEIRA VANJURA, M. *et al.* DROGAS DE ABUSO: MACONHA E SUAS CONSEQUÊNCIAS. **Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente**, v. 9, n. edesp, p. 565-569, 2018.

Departamento Municipal de Água e Esgoto. Processos de tratamento de esgoto. "s.d". Disponível em:
https://lproweb.procempa.com.br/pmpa/prefpoa/dmae/default.php?p_secao=188. Acesso em: maio de 2024.

EMCDDA; Assessing illicit drugs in wastewater - Potential and limitations of a new monitoring approach, European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction: Luxemburgo, 2008.

FEIJÓ, T. C. (2024). Sistematização de metodologias para avaliação de metabólitos e produtos de transformação em amostras de águas superficiais. 2024. Dissertação de Mestrado (Mestrado em Química) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2024.

FEITOSA, R. S.; SODRÉ, F. F.; MALDANER, A. O. Drogas de abuso em águas naturais e residuárias urbanas: ocorrência, determinação e aplicações forenses. **Química Nova**, v. 36, p. 291-305, 2013.

GIL, M. L. et al. Contaminantes emergentes e indicadores de contaminação em ambientes costeiros brasileiros: ocorrência, distribuição geográfica e procedimentos analíticos utilizados. **Pesquisas em Geociências**, v. 50, n. 2, 2023.

GONZÁLEZ-MARIÑO, I. et al. Monitoring MDMA metabolites in urban wastewater as novel biomarkers of consumption. **Water Research**, v. 115, p. 1-8, 2017.

HUG, C. et al. Identification of novel micropollutants in wastewater by a combination of suspect and nontarget screening. *Environ. Pollut.* 184, 25–32, 2014.

JÚNIOR, L.; ALVES, N. **Infusão intratecal de opióides para tratamento de dor crônica não decorrente de câncer**. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. São Paulo, Brasil, 2006.

JUNIOR, L. T.; DA COSTA, G. M. Drogas em questão: o LSD. Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo. s.d.

JONES-LEPP, T. L. et al. Polar organic chemical integrative sampling and liquid chromatography–electrospray/ion-trap mass spectrometry for assessing selected prescription and illicit drugs in treated sewage effluents. **Archives of Environmental Contamination and Toxicology**, v. 47, p. 427-439, 2004.

LA FARRE, M. et al. Fate and toxicity of emerging pollutants, their metabolites and transformation products in the aquatic environment. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, v. 27, n. 11, p. 991-1007, 2008.

LOCATELLI, M. A. F. Avaliação da presença de antibióticos e drogas ilícitas na bacia do Rio Atibaia. Tese de Doutorado (Doutorado em Química) - Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, 2011.

LUFT, A.; MENDES, F. F. Anestesia no paciente usuário de cocaína. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 57, p. 307-314, 2007.

MARIANO, T. O.; CHASIN, A. A. M. Drogas psicotrópicas e seus efeitos sobre o sistema nervoso central. **Revista Acadêmica Oswaldo Cruz. Ano**, v. 6, 2019.

Ministério da Saúde/SNVS. Portaria nº344 de 12 de maio de 1998 Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. Diário Oficial da República Federativa do Brasil. Brasília, 31 de dez. de 1998.

MONTAGNER, C. C.; VIDAL, C; ACAYABA, R. D. Contaminantes emergentes em matrizes aquáticas do Brasil: cenário atual e aspectos analíticos, ecotoxicológicos e regulatórios. **Química nova**, v. 40, n. 9, p. 1094-1110, 2017.

MORTON, J. Ecstasy: pharmacology and neurotoxicity. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 5, n. 1, p. 79-86, 2005.

(Org.). III Levantamento Nacional sobre o uso de drogas pela população brasileira. Rio de Janeiro: FIOCRUZ/ICICT, 2017. 528 p.

PERIN, M. (2021). Avaliação quantitativa de fármacos, agrotóxicos e metais/metaloídes, e análise qualitativa de compostos suspeitos no Lago Guaíba: 34 uma abordagem espacial e temporal. 2021. 292 f. Tese de Doutorado (Doutorado em Química) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2021.

PIZZOLATO, T. M.; DE ALDA, M. J. L.; BARCELÓ, D. LC-based analysis of drugs of abuse and their metabolites in urine. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, v. 26, n. 6, p. 609-624, 2007.

POSTIGO, C. et al. Fully Automated Determination in the Low Nanogram per Liter Level of Different Classes of Drugs of Abuse in Sewage Water by On-Line Solid-Phase Extraction-Liquid Chromatography-Electrospray-Tandem Mass Spectrometry, **Analytical Chemistry**. v. 80, p. 3123-3134, 2008.

RANG, R., RITTER, J. M., FLOWER, R. J., & HENDERSON, G. Rang & dale farmacologia. 8. ed. **Elsevier**, 2015. 784 p.

SANTOS, V. J. Modelagem farmacocinética-farmacodinâmica da morfina administrada através de bomba controlada pelo paciente no pós-operatório de revascularização do miocárdio. 2008. 186 f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas), Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil, 2008.

SCHYMANSKI, E. L. et al. Identifying small molecules via high resolution mass spectrometry: Communicating confidence. **Environ. Sci. Technol.** 48, 2097–2098, 2014.

STAUFFER, Anakeila de Barros et al. Iniciação científica na educação profissional em saúde: articulando trabalho, ciência e cultura, volume 9. 2018.

THOMAS, K. V. et al. Screening for selected human pharmaceuticals and cocaine in the urban streams of Manaus, Amazonas, Brazil. **JAWRA Journal of the American Water Resources Association**, v. 50, n. 2, p. 302-308, 2014.

VÉLEZ, V. P. P. et al. Emerging contaminants in trans-american waters. **Revista Ambiente e Água**, v. 14, n. 6, p. 26, 2019.

ZUCCATO, E. et al. Cocaine in surface waters: a new evidence-based tool to monitor community drug abuse. **Environmental Health**, v. 4, p. 1-7, 2005.

APÊNDICE A - ÁREAS DOS PICOS CROMATOGRÁFICOS OBTIDAS PARA CADA COMPOSTO

Figura 1 - Áreas dos picos cromatográficos obtidas em cada amostra para a cocaína.

| Amostra | 2016 | | 2017 | | | 2018 | |
|---------|----------|----------|--------|----------|----------|--------|--------|
| | SETEMBRO | DEZEMBRO | MARÇO | SETEMBRO | DEZEMBRO | MARÇO | JUNHO |
| 1A | 0 | 156628 | 0 | 0 | 0 | 0 | 435982 |
| 1B | 0 | 0 | 120012 | 0 | 0 | 0 | 486969 |
| 1C | 0 | 0 | 68537 | 0 | 0 | 249113 | 539685 |
| 2A | 120760 | 0 | 0 | 10196 | 0 | 192649 | 0 |
| 2B | 132448 | 0 | 75682 | 0 | 0 | 0 | 257530 |
| 2C | 121483 | 0 | 0 | 5847 | 46803 | 0 | 252529 |
| 3A | 227914 | 257089 | 102341 | 0 | 51184 | 280103 | 449924 |
| 3B | 233713 | 0 | 0 | 0 | 55820 | 0 | 464027 |
| 3C | 221096 | 302299 | 120012 | 0 | 47086 | 0 | 442533 |
| 4A | 362566 | 309326 | 204968 | 0 | 134517 | 464446 | 539619 |
| 4B | 378333 | 347394 | 217475 | 0 | 136752 | 494329 | 470798 |
| 4C | 354512 | 372286 | 202460 | 0 | 136120 | 306463 | 506205 |
| 5A | 333351 | 393943 | 202547 | 0 | 177781 | 517807 | 615565 |
| 5B | 330690 | 400390 | 210669 | 0 | 106759 | 540306 | 602256 |
| 5C | 351685 | 444148 | 234782 | 0 | 164170 | 566487 | 603181 |
| 6A | 377536 | 300401 | 225614 | 0 | 166328 | 459969 | 686813 |
| 6B | 344477 | 265679 | 203915 | 0 | 160687 | 459969 | 819541 |
| 6C | 328571 | 287658 | 0 | 0 | 160384 | 539591 | 826748 |

Figura 2 - Áreas dos picos cromatográficos obtidas em cada amostra para a benzoilecgonina.

| Amostra | 2016 | | 2017 | | | | 2018 | |
|---------|----------|----------|---------|---------|----------|----------|---------|---------|
| | SETEMBRO | DEZEMBRO | MARÇO | JUNHO | SETEMBRO | DEZEMBRO | MARÇO | JUNHO |
| 1A | 522052 | 1543138 | 465084 | 489149 | 0 | 332119 | 1159500 | 1909550 |
| 1B | 523650 | 1743415 | 459434 | 488611 | 0 | 357663 | 1221401 | 1863275 |
| 1C | 523740 | 167309 | 509754 | 476185 | 316867 | 339589 | 1337498 | 1952792 |
| 2A | 839403 | 999897 | 652047 | 425217 | 237457 | 419862 | 928708 | 0 |
| 2B | 817438 | 1076631 | 11736 | 425144 | 0 | 426575 | 878006 | 1539505 |
| 2C | 848061 | 997852 | 656259 | 413420 | 0 | 410731 | 0 | 1533623 |
| 3A | 1601302 | 1710724 | 629996 | 663504 | 312749 | 589038 | 2063518 | 2339296 |
| 3B | 1541877 | 1489890 | 906881 | 692899 | 333248 | 639403 | 0 | 2270355 |
| 3C | 1574163 | 1716952 | 869402 | 676380 | 352537 | 644835 | 0 | 2489130 |
| 4A | 2213523 | 2925138 | 903801 | 1031299 | 591236 | 1151277 | 2729789 | 2506855 |
| 4B | 2340149 | 2989399 | 1335009 | 983151 | 501289 | 1088077 | 2637372 | 2367378 |
| 4C | 2342548 | 2852022 | 1329554 | 1037805 | 559089 | 1104052 | 2467382 | 2458505 |
| 5A | 2065187 | 2872106 | 1424000 | 861794 | 479937 | 1110461 | 2585708 | 2528951 |
| 5B | 1976053 | 2968612 | 1350590 | 834970 | 361199 | 461581 | 2657395 | 2591780 |
| 5C | 2029400 | 2897254 | 1631218 | 842057 | 423599 | 912956 | 2695922 | 2511625 |
| 6A | 2063143 | 2856113 | 1440902 | 976303 | 469379 | 944197 | 2488812 | 2700855 |
| 6B | 2066013 | 2625158 | 0 | 958447 | 517838 | 1064293 | 2401736 | 2716862 |
| 6C | 1971256 | 3058005 | 0 | 945942 | 541894 | 1019054 | 2619558 | 2649095 |

Figura 3 - Áreas dos picos cromatográficos obtidas em cada amostra para a lidocaína.

| Amostra | 2016 | | 2017 | | | | 2018 | | |
|---------|----------|----------|--------|-------|----------|----------|--------|--------|----------|
| | SETEMBRO | DEZEMBRO | MARÇO | JUNHO | SETEMBRO | DEZEMBRO | MARÇO | JUNHO | SETEMBRO |
| 1A | 36330 | 116797 | 0 | 6967 | 1846 | 28794 | 100856 | 114886 | 194272 |
| 1B | 39917 | 118713 | 0 | 6104 | 0 | 19031 | 81796 | 77373 | 17886 |
| 1C | 42379 | 118165 | 0 | 6957 | 2613 | 18056 | 86257 | 58636 | 210852 |
| 2A | 52313 | 170479 | 17332 | 8183 | 0 | 30180 | 159555 | 0 | 296530 |
| 2B | 51137 | 175941 | 38021 | 9201 | 0 | 30429 | 211448 | 106015 | 305192 |
| 2C | 44244 | 161363 | 33256 | 8462 | 4569 | 29462 | 0 | 114774 | 280740 |
| 3A | 111325 | 256945 | 86003 | 24507 | 18214 | 104710 | 314201 | 165963 | 530806 |
| 3B | 112608 | 227837 | 91664 | 30603 | 0 | 110097 | 0 | 180001 | 522930 |
| 3C | 110431 | 258131 | 89649 | 0 | 0 | 101111 | 0 | 190482 | 499064 |
| 4A | 51044 | 208012 | 93176 | 15887 | 13196 | 66978 | 274244 | 94486 | 424663 |
| 4B | 52142 | 217248 | 0 | 0 | 10603 | 62090 | 243696 | 91994 | 447696 |
| 4C | 0 | 216994 | 103191 | 15648 | 0 | 64486 | 303824 | 102718 | 244586 |
| 5A | 176325 | 307438 | 99158 | 14002 | 25356 | 129410 | 418073 | 249150 | 0 |
| 5B | 168519 | 309972 | 105357 | 12727 | 0 | 59301 | 436113 | 248515 | 1903674 |
| 5C | 164015 | 277861 | 132185 | 13549 | 23091 | 111713 | 454130 | 234085 | 1905702 |
| 6A | 51897 | 228083 | 134417 | 10592 | 23143 | 82892 | 400973 | 196740 | 393696 |
| 6B | 0 | 186454 | 118062 | 0 | 29603 | 82438 | 394208 | 174946 | 412549 |
| 6C | 0 | 230111 | 118062 | 12200 | 30320 | 83465 | 432326 | 173610 | 400812 |

APÊNDICE B - VARIAÇÃO DE CADA COMPOSTO NOS PONTOS DE AMOSTRAGEM

Figura 1 - Variação da lidocaína nos pontos de amostragem no mês de setembro de 2018.

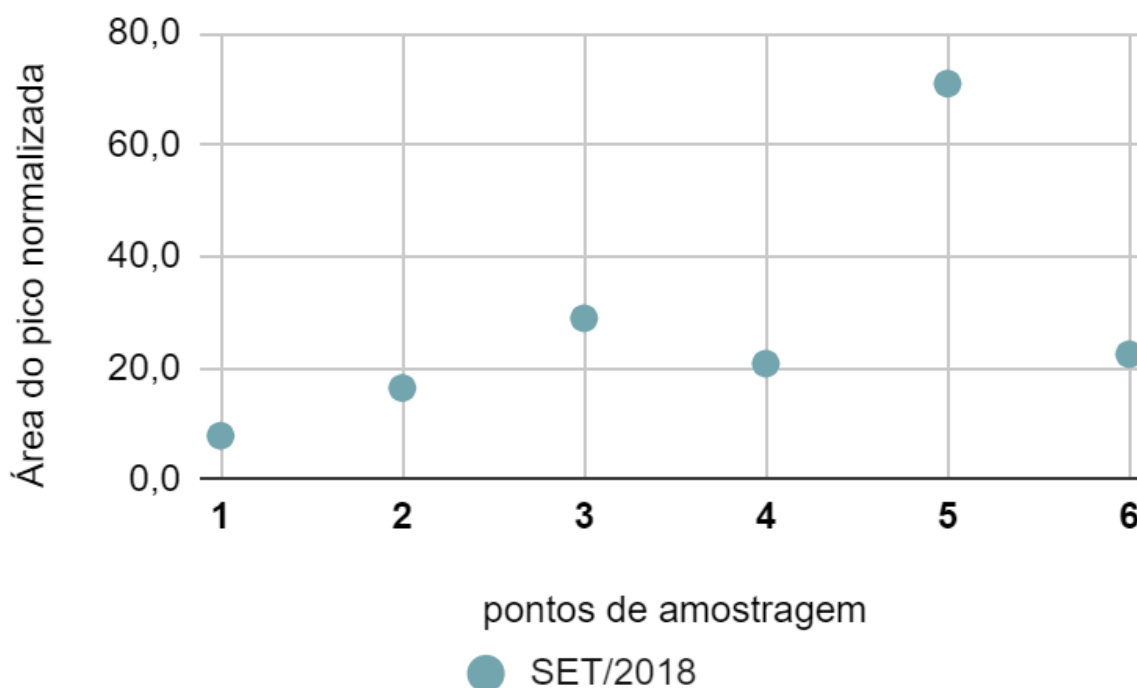
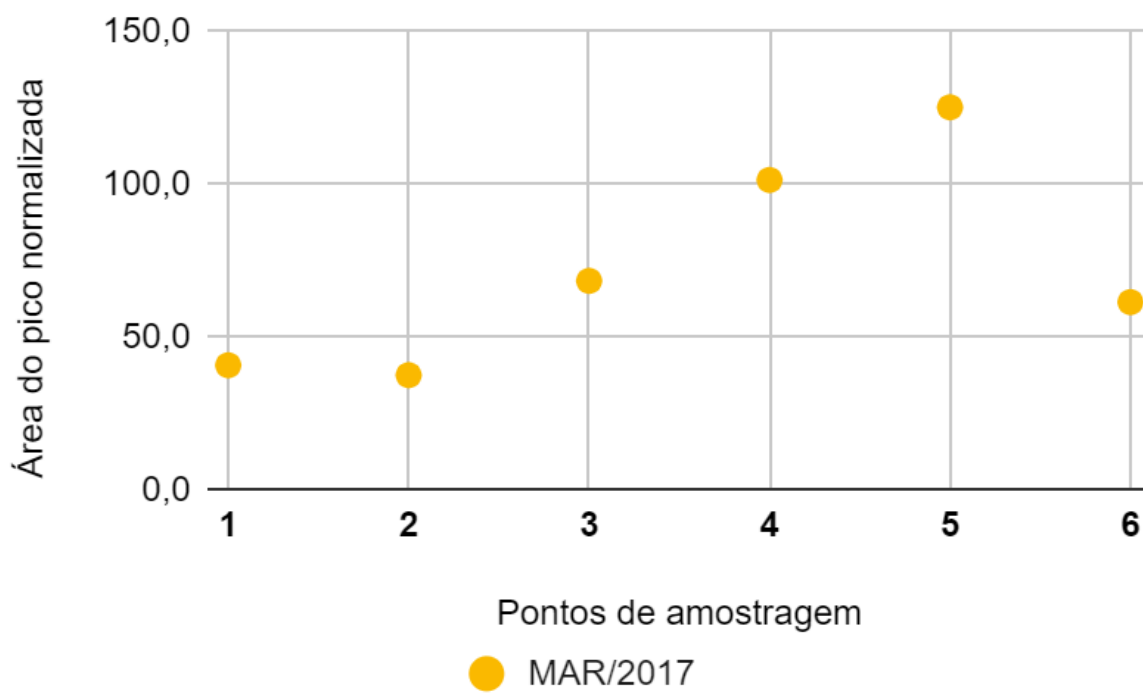


Figura 2 - Variação da benzoilecgonina nos pontos de amostragem no mês de março de 2017.



ANEXO A - INFORMAÇÕES DO LOCAL DE AMOSTRAGEM

Tabela 1 - Informações do local de estudo e amostragem.

| | |
|--------------------------------------|---|
| Local | Arroio Dilúvio – Porto Alegre -RS |
| Tipo de área | Urbana com lançamento de efluente doméstico |
| Extensão | 28 Km |
| Pontos de coleta | P1: 30°04'27.9"S 51°07'27.1"W |
| | P2: 30°03'39.9"S 51°09'05.2"W |
| | P3: 30°03'31.3"S 51°10'55.8"W |
| | P4: 30°02'43.3"S 51°11'55.6"W |
| | P5: 30°02'51.1"S 51°12'51.3"W |
| | P6: 30°02'49.5"S 51°13'59.5"W |
| Trecho coletado | 12 Km |
| Tipo de material utilizado na coleta | Garrafa de vidro âmbar |
| Período do dia | Manhã |
| Modo | Contrafluxo |
| Pré análise | Condicionamento baixa temperatura (4°C ± 2) |

Fonte: ARSAND, 2020.

ANEXO B - CONDIÇÕES PARA PREPARO DE AMOSTRAS DE ÁGUA SUPERFICIAL DO ARROIO DILÚVIO PELA TÉCNICA DE EXTRAÇÃO EM FASE SÓLIDA (SPE)

As amostras preparadas foram filtradas com filtros de membrana de celulose com tamanhos de poro diferentes (9, 5, 3, 1,2 e 0,45 μm). Para a técnica de extração em fase sólida, foi utilizado o cartucho StrataTM-X (33 μm , 200mg, 6 mL) de fase reversa polimérica (Phenomenex). Para a etapa de condicionamento utilizou-se 3mL de MeOH com HAc 0,3% e 3mL de água com 5% de MeOH a um fluxo de aproximadamente 5 mL min⁻¹. Na etapa de extração foi utilizado um sistema a vácuo e volume de 250 mL foi carregado a um fluxo de aproximadamente 10 mL min⁻¹. Na percolação foi feita a secagem durante 5 minutos em vácuo (aproximadamente 16 mmHg). A eluição foi realizada com 3 mL de MeOH com HAc 0,3% seguido por 3 mL de acetona com HAc 0,3%. Na pré-concentração foi feita a secagem utilizando um banho de água a 42 °C sob fluxo de nitrogênio. O extrato foi reconstituído com

água:acetonitrila (95:5) até um volume final de 1 mL. Após, foi feita a injeção no sistema UHPL-Q-TOF-MS (ARSAND et al., 2020).

ANEXO C - CONDIÇÕES UTILIZADAS PARA PROCESSAMENTO DE DADOS NO TASQ

O sinal ruído foi definido em 3,0 e um filtro de suavização gaussiano foi aplicado para auxiliar na redução do ruído. A variação máxima tolerada do tempo de retenção foi de 0,5 minutos e o erro de massa para o íon precursor foi definido em ± 5 ppm. A variabilidade isotópica máxima (mSigma) foi de 50 (FEIJÓ, 2024).