



PERSPETIVAS SOBRE DROGAS

A análise das águas residuais e a droga — um estudo multimunicipal europeu

Neste número das «Perspetivas sobre drogas», examinam-se os resultados do maior projeto europeu até agora realizado no domínio científico emergente da análise de águas residuais. O projeto em causa analisou águas residuais em cerca de 60 cidades e vilas europeias (a seguir designadas por «cidades») para estudar os hábitos de consumo de droga dos seus habitantes. Os resultados dessas análises dão uma perspetiva imediata e muito esclarecedora da circulação de droga nas cidades envolvidas, revelando acentuadas variações geográficas.

A análise das águas residuais é uma disciplina científica em rápido desenvolvimento que permite monitorizar em tempo real as tendências do consumo de drogas ilícitas na população num contexto geográfico e temporal. Inicialmente utilizado na década de 1990 para monitorizar o impacto ambiental dos efluentes domésticos, este método tem servido, desde então, para fazer estimativas do consumo de drogas ilícitas em diversas cidades (Daughton, 2001; van Nuijs et al., 2011; Zuccato et al., 2008). Esta aplicação envolve a recolha de amostras numa fonte de águas residuais, como os esgotos ligados às estações de tratamento de águas residuais, para que os cientistas possam estimar a quantidade de drogas consumidas por uma comunidade através da medição dos níveis de drogas ilícitas e dos seus metabolitos excretados na urina (Zuccato et al., 2008).

Análises das águas residuais em cidades europeias

Em 2010, foi criada uma rede a nível europeu, SCORE (Sewage analysis CORE group – Europe), com o objetivo de uniformizar a metodologia de análise das águas residuais e coordenar estudos internacionais através da criação de um protocolo de ação comum ⁽¹⁾. A primeira atividade do grupo SCORE foi uma investigação a nível europeu, realizada em 2011, em 19 cidades europeias, que permitiu a elaboração do primeiro estudo sobre as diferenças regionais no consumo de drogas ilícitas na Europa, com base na análise das águas residuais (Thomas et al., 2012). Esse estudo incluiu ainda o primeiro exercício de intercalibração para a avaliação

[emcdda.europa.eu/topics/
pods/waste-water-analysis](http://emcdda.europa.eu/topics/pods/waste-water-analysis)



⁽¹⁾ O protocolo está disponível no sítio Web do EMCDDA: www.emcdda.europa.eu/wastewater-analysis

da qualidade dos dados analíticos e possibilitou uma caracterização completa das principais incertezas do método (Castiglioni et al., 2014). Na sequência do êxito deste estudo inicial, foram realizados estudos comparáveis nos quatro anos seguintes, que, em 2017, abrangeram 56 cidades e 19 países europeus. Em todos os locais, utilizou-se um protocolo normalizado e o mesmo método de controlo da qualidade, o que permitiu comparar diretamente as concentrações de drogas ilícitas na Europa no período de uma semana, ao longo de sete anos consecutivos. No que respeita à campanha de monitorização das águas residuais em 2017, foram recolhidas amostras compostas de 24 horas de efluente bruto numa única semana, em março. Essas amostras foram submetidas a análise dos biomarcadores urinários (isto é, as características mensuráveis) das moléculas precursoras (ou seja, da substância primária) da anfetamina, da metanfetamina e da MDMA. As amostras foram também analisadas para determinar a presença dos principais metabolitos urinários (isto é, as substâncias produzidas quando o corpo metaboliza as drogas) da cocaína e da canábis, respetivamente, benzoilecgonina (BE) e THC-COOH (11-nor-9-carboxi-delta9-tetra-hidrocanabinol).

O presente relatório incide nos estimulantes ilícitos. A análise da canábis não produziu resultados, uma vez que a THC-COOH levanta várias dificuldades na epidemiologia das águas residuais, que estão a ser alvo de investigação (Causanilles et al., 2017a).

Padrões de consumo de drogas ilícitas: variação geográfica e temporal

Principais conclusões em 2017

O projeto revela um quadro de consumo de drogas caracterizado por padrões geográficos e temporais distintos entre essas cidades europeias (ver Gráfico interativo: explore os dados resultantes do estudo).

As concentrações de BE observadas nas águas residuais indicam que o consumo de cocaína é maior nas cidades da Europa Ocidental e da Europa do Sul, em particular em cidades da Bélgica, dos Países Baixos, da Espanha e do Reino Unido. A análise das águas residuais indica que o consumo de cocaína varia entre muito baixo e negligenciável na maioria das cidades do leste da Europa.

As concentrações de anfetamina detetadas nas águas residuais variaram significativamente entre os locais do estudo, com os níveis mais elevados a registarem-se em cidades do norte e leste da Europa. Nas cidades do sul da Europa, foram detetados níveis de anfetamina muito inferiores.



Em contrapartida, o consumo de metanfetamina, normalmente baixo e historicamente concentrado na Eslováquia e na República Checa, parece agora estar também presente em Chipre, no leste da Alemanha e no norte da Europa. As concentrações de metanfetamina observadas noutros locais eram muito baixas ou negligenciáveis.

Os níveis mais elevados de concentrações de MDMA foram detetados nas águas residuais de cidades da Bélgica, da Alemanha e dos Países Baixos.

Participaram na campanha de monitorização de 2017 dez países que incluíam dois ou mais locais de estudo (Bélgica, Chipre, República Checa, Alemanha, Finlândia, França, Países Baixos, Portugal, Espanha e Eslováquia). O estudo revelou diferenças entre cidades de um mesmo país, o que poderá ser em parte explicado pelas diferentes características sociais e demográficas dessas cidades (universidades, espaços de vida noturna e distribuição etária da população). Na grande maioria dos países que tinham vários locais visados por este estudo, as concentrações de cocaína e de MDMA eram maiores nas cidades grandes do que nas cidades pequenas, mas não foi possível detetar tais diferenças em relação às concentrações de anfetamina e metanfetamina.

Para além dos padrões geográficos, a análise das águas residuais pode detetar variações nos padrões semanais de consumo de drogas ilícitas. Em mais de três quartos das cidades, detetaram-se concentrações de BE e MDMA mais elevadas ao fim de semana (sexta-feira a segunda-feira) do que no resto da semana. Em contrapartida, constatou-se que o consumo de anfetamina estava mais uniformemente distribuído ao longo da semana.

Dados relativos às tendências

Desde 2011, vinte e uma cidades participaram em pelo menos cinco das campanhas anuais de monitorização das águas residuais, o que permitiu analisar a tendência do

consumo de drogas ao longo do tempo com base nos ensaios realizados nas águas residuais.

Entre 2011 e 2015, a maioria das cidades revelou um cenário relativamente estável no que diz respeito à cocaína. Os padrões gerais detetados foram semelhantes nas cinco primeiras campanhas consecutivas de monitorização, tendo-se registado as concentrações mais elevadas e mais baixas de BE nas mesmas cidades e regiões. A maioria das cidades revela uma tendência decrescente ou estável entre 2011 e 2015. Em 2016, registaram-se os primeiros sinais de que esta tendência se estava a alterar, tendo-se evidenciado um aumento em 22 das 33 cidades com dados relativos a 2015 e 2016. Esta inversão foi confirmada em 2017, ano em que 19 das 31 cidades com dados relativos a 2016 e 2017 revelaram um aumento das concentrações observadas. A maioria das 13 cidades com dados relativos a 2011 e 2017 revelou um aumento de tendências a mais longo prazo.

Ao longo dos sete anos de monitorização, as maiores concentrações de MDMA foram observadas consistentemente nas águas residuais de cidades belgas e neerlandesas. Observando as tendências a mais longo prazo, na maioria das cidades para as quais estão disponíveis pelo menos dados relativos aos seis anos, registaram-se concentrações de MDMA mais elevadas em 2017 do que em 2011, com aumentos acentuados em algumas cidades, incluindo Antuérpia e Amesterdão. A tendência parece ter estabilizado em 2017 na maioria das cidades em que se observou um forte aumento no período de 2011 a 2016.

Globalmente, os dados relativos à anfetamina e à metanfetamina das sete campanhas de monitorização não revelaram grandes alterações nos padrões gerais de consumo observados.

Comparação com os resultados de outros instrumentos de monitorização

Uma vez que a análise das águas residuais (consumo coletivo de substâncias numa comunidade) e as análises provenientes de outros instrumentos de monitorização tradicionais, como os inquéritos à população em geral (prevalência no último mês ou ano), permitem obter diferentes tipos de informação, é difícil realizar uma comparação direta dos dados. No entanto, as tendências e os padrões detetados pela análise das águas residuais encontram-se em grande medida, mas não totalmente, em sintonia com as análises provenientes de outros instrumentos de monitorização.

Por exemplo, tanto os dados relativos às apreensões como os dados provenientes das análises das águas residuais mostram um mercado de estimulantes geograficamente divergente na Europa, com a cocaína mais prevalente

Termos e definições

O cálculo regressivo é o processo utilizado pelos investigadores para calcular/estimar o consumo de drogas ilícitas a nível da população em geral, com base nas quantidades do resíduo da droga visada que entram na estação de tratamento de águas residuais.

A cromatografia em fase líquida/espetrometria de massa (em tandem) (LC-MS/MS) é o método de análise mais utilizado para quantificar os resíduos de droga presentes nas águas residuais. Trata-se de uma técnica de análise química que conjuga as técnicas de separação da cromatografia em fase líquida com as capacidades analíticas da espetrometria de massa. Tendo em conta a complexidade e as baixas concentrações esperadas nas águas residuais, é uma das técnicas mais poderosas para efetuar esta análise, devido à sua sensibilidade e seletividade.

Metabolito

Os vestígios das drogas consumidas vão parar à rede de esgotos, tanto inalterados como na forma de uma mistura de metabolitos. Os metabolitos, produtos finais do metabolismo, são as substâncias produzidas quando o corpo decompõe as drogas.

Resíduo

A análise das águas residuais baseia-se no facto de excretarmos na urina vestígios de quase tudo o que consumimos, incluindo drogas ilícitas. O resíduo da droga visada é o que fica nas águas residuais após a excreção, sendo utilizado para quantificar o consumo de drogas ilícitas na população em geral.

Biomarcadores urinários

Os analistas químicos procuram biomarcadores urinários (características mensuráveis para calcular o consumo de droga da população) nas amostras das águas residuais, os quais tanto podem ser as moléculas precursoras (ou seja, a substância principal) como os seus metabolitos urinários.

no sul e no ocidente, e as anfetaminas mais comuns nos países do centro e do norte da Europa (EMCDDA, 2017). Observaram-se resultados semelhantes em dados provenientes de inquéritos à população em geral sobre o consumo de droga. Embora o padrão geral detetado nas águas residuais seja semelhante ao observado através de instrumentos de monitorização tradicionais, existem exceções: as concentrações de anfetamina registadas nas águas residuais de Paris têm sido inferiores ao nível de quantificação ao longo das campanhas consecutivas de monitorização anuais, ao contrário das indicações transmitidas por outros instrumentos de monitorização.

Gráfico interativo

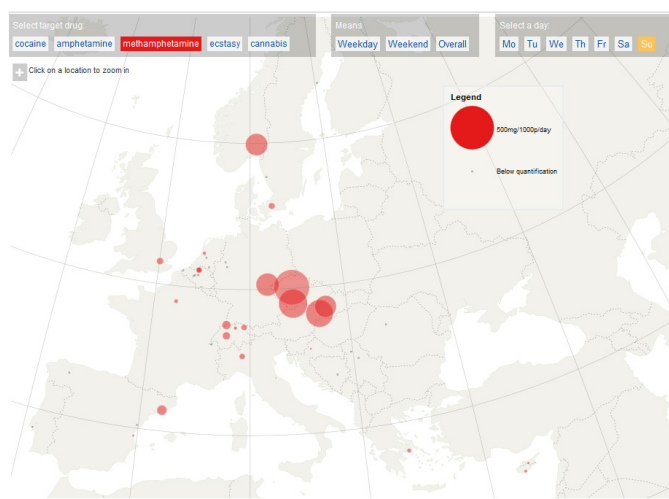


Gráfico interativo: explore os dados resultantes do estudo:
emcdda.europa.eu/topics/pods/waste-water-analysis

Os dados dos indicadores tradicionais mostram que, historicamente, o consumo de metanfetamina está restringido à República Checa (e, mais recentemente, também à Eslováquia), embora nos últimos anos se tenha registado um aumento do consumo noutros países (EMCDDA, 2016a). Estas conclusões foram confirmadas por estudos epidemiológicos recentes realizados em águas residuais, com as maiores concentrações de metanfetamina a serem registadas em cidades checas, eslovacas, alemãs e finlandesas.

Os indicadores tradicionais mostram que, até há pouco tempo, a prevalência de MDMA em muitos países estava a baixar dos níveis máximos registados na primeira metade da década de 2000. Os dados provenientes da análise das águas residuais e dos indicadores tradicionais mostram que esta tendência está a mudar, com a maior parte das cidades a registar maiores concentrações de MDMA nas águas residuais em 2016 ou 2017 do que em 2011.

Do mesmo modo, quer os estudos baseados no consumo de drogas comunicado pelos próprios consumidores quer os estudos baseados em dados obtidos a partir das águas residuais indicam as mesmas variações semanais do consumo, sendo os estimulantes como a anfetamina e a cocaína principalmente consumidos em eventos musicais e festivos ao fim de semana (Tossmann et al., 2001).

Embora limitado, o número de estudos publicados que comparam as estimativas de consumo de drogas obtidas através da análise das águas residuais com as obtidas através de inquéritos epidemiológicos (EMCDDA, 2016b; van Wel et al., 2015) tem vindo a aumentar. Ao passo que em 2012 apenas um estudo divulgado tentou avaliar os dados obtidos através da análise dos esgotos em paralelo com os dados provenientes das técnicas epidemiológicas

tradicionais (Reid et al., 2012), este número aumentou entretanto para cerca de 20 artigos de investigação publicados, centrados na comparação da informação proveniente da análise das águas residuais e da informação fornecida por outros indicadores.

Um primeiro estudo, realizado em Oslo, Noruega, publicado em 2012, comparou os resultados de três conjuntos de dados diferentes (um inquérito à população em geral, um inquérito realizado nas ruas e uma análise das águas residuais) (Reid et al., 2012).

Outros estudos mais recentes comparam e correlacionam as estimativas do consumo de drogas ilícitas baseadas na análise das águas residuais com outras fontes de dados, incluindo dados fornecidos pelos próprios consumidores (Been et al., 2015; Castiglioni et al., 2016; van Wel et al., 2016a), delitos relacionados com o consumo (Been et al., 2016a), apreensões de drogas ilícitas (Baz-Lomba et al., 2016; Kankaanpää et al., 2014, 2016), estimativas de distribuição de seringas (Been et al., 2015), dados toxicológicos (Kankaanpää et al., 2014, 2016) e o número de consumidores de drogas em tratamento (Krizman et al., 2016).

A maioria dos estudos comparativos foram realizados na Europa, incluindo na Bélgica (van Wel et al., 2016a), Croácia (Krizman et al., 2016), Alemanha (Been et al., 2016a), Finlândia (Kankaanpää et al., 2014, 2016), Itália (Castiglioni et al., 2016), Suíça (Been et al., 2015; Been et al., 2016b) e noutros países europeus (Baz-Lomba et al., 2016; Castrignanò et al., 2018; Löve et al., 2018). Fora da Europa, nos últimos anos foram publicados estudos que comparavam as estimativas baseadas nas águas residuais com outras fontes de dados, nomeadamente na China (Du et al., 2015), na Austrália (Tschärke et al., 2015) e em países em que os dados relativos ao consumo de drogas são limitados devido a restrições financeiras ou à falta de instrumentos de monitorização (Archer et al., 2018).

Estes exemplos confirmam o futuro promissor da epidemiologia das águas residuais enquanto abordagem complementar para a obtenção de uma perspetiva mais precisa e equilibrada do consumo de substâncias em diferentes comunidades. A análise das águas residuais pode prever os resultados dos inquéritos à população em geral e pode ser utilizada como um instrumento de «primeiro alerta» na identificação de novas tendências no consumo de drogas.

Limitações deste método

A análise das águas residuais constitui uma fonte interessante de dados complementares para monitorizar as quantidades de drogas ilícitas consumidas ao nível da população em geral, mas não pode fornecer informações sobre a prevalência

e a frequência do consumo, as principais categorias de consumidores e a pureza das drogas. Outros desafios prendem-se com as incertezas associadas ao comportamento dos biomarcadores selecionados nos esgotos, aos diferentes métodos de cálculo regressivo e às diferentes formas de calcular a dimensão das populações analisadas (Castiglioni et al., 2013, 2016; Lai et al., 2014; EMCDDA, 2016b). As reservas aplicáveis à seleção dos objetivos analíticos relativos à heroína, por exemplo, tornam a monitorização desta droga nas águas residuais mais complicada do que a de outras substâncias (Been et al., 2015). Além disso, a pureza dos produtos vendidos ao nível da rua varia de forma imprevisível ao longo do tempo e consoante os locais. É igualmente complicado traduzir as quantidades totais consumidas num número correspondente de doses médias, uma vez que as drogas podem ser consumidas por diferentes vias e em quantidades muito variáveis e o grau de pureza oscila (Zuccato et al., 2008).

Estão a ser envidados esforços no sentido de reforçar as metodologias de monitorização das águas residuais. Por exemplo, procurou eliminar-se uma importante fonte de incerteza em torno da estimativa do número de pessoas presentes num local de colheita do esgoto no momento da recolha da amostra. Tal envolveu a utilização de dados de dispositivos móveis para estimar com maior precisão a dimensão dinâmica da população para a epidemiologia das águas residuais (Thomas et al., 2017).

Novos avanços e o futuro

A epidemiologia das águas residuais consolidou-se como um instrumento importante para a monitorização do consumo de drogas ilícitas, tendo vindo a ser explorados os futuros rumos para a investigação das águas residuais (EMCDDA, 2016b).

Em primeiro lugar, foi proposto que a análise das águas residuais constituísse um instrumento para dar resposta a alguns desafios relacionados com o mercado dinâmico das novas substâncias psicoativas (NPS). Estes desafios incluem o elevado número de NPS individuais, a prevalência de consumo relativamente baixa e o facto de muitos dos utilizadores não saberem exatamente que substâncias consomem. Foi criada uma nova técnica de identificação de NPS que envolve a colheita e a análise de urina concentrada em urinóis portáteis isolados instalados em clubes noturnos, centros citadinos e festivais de música, fornecendo assim dados atempados sobre quais as NPS exatas que são consumidas num local específico (Archer et al., 2013a, 2013b, 2015; Causanilles et al., 2017b; Kinyua, et al., 2016; Mardal et al., 2017; Reid et al., 2014). O projeto europeu «NPS euronet» visa reforçar a capacidade de identificação e avaliação das NPS atualmente consumidas na Europa. O projeto aplica métodos epidemiológicos e de análise química inovadores e um procedimento de avaliação de riscos sólido

com vista a melhorar a identificação das NPS, avaliar os riscos e estimar a extensão e os padrões de consumo em grupos específicos (p. ex., em festivais de música) e na população em geral (Bade et al., 2017; González-Mariño et al., 2016).

Em segundo lugar, além de estimar o consumo de drogas ilícitas, a epidemiologia das águas residuais tem sido aplicada com êxito nos últimos anos para fornecer informações detalhadas sobre o consumo e o consumo abusivo de álcool (Boogaerts et al., 2016; Mastroianni et al., 2017; Rodríguez-Álvarez et al., 2015), tabaco (Senta et al., 2015; van Wel et al., 2016b) e medicamentos numa população específica (Baz-Lomba et al., 2016, 2017; Been et al., 2015; Krizman-Matasic et al., 2018; Salvatore et al., 2016). Além disso, a análise das águas residuais pode fornecer informações sobre indicadores em matéria de saúde e doença numa comunidade (Kasprzyk-Hordern et al., 2014; Thomaidis et al., 2016; Yang et al., 2015).

Em terceiro lugar, o potencial da utilização da epidemiologia das águas residuais como um instrumento de medição de resultados, em particular na avaliação da eficácia das intervenções que visam o fornecimento de drogas (p. ex., aplicação da lei) ou a procura de drogas (p. ex., campanhas de saúde pública), ainda não foi totalmente explorado. Recomenda-se vivamente uma estreita colaboração entre as diferentes partes envolvidas, nomeadamente os epidemiologistas, os peritos em águas residuais e as autoridades jurídicas, a fim de iniciar o processo de análise dessas potenciais aplicações da epidemiologia das águas residuais (EMCDDA, 2016b).

Em quarto lugar, ao efetuar o cálculo regressivo das concentrações diárias dos resíduos visados nos sistemas de esgotos, a análise das águas residuais pode fornecer estimativas do consumo total. Atualmente, estão a ser canalizados esforços específicos para determinar os melhores procedimentos para a estimativa de médias anuais. Em abril de 2016, o EMCDDA apresentou pela primeira vez estimativas do mercado de retalho de drogas ilícitas em termos de quantidade e valor das principais substâncias consumidas (EMCDDA e Europol, 2016c). Espera-se que as conclusões da análise das águas residuais possam contribuir para o futuro trabalho neste domínio.

Por último, foram desenvolvidos novos métodos como, por exemplo, a definição de perfis enantioméricos, para determinar se as grandes concentrações de drogas nas águas residuais têm origem no consumo ou na eliminação de medicamentos inutilizados ou de resíduos de produção. É agora importante avaliar a possível utilidade da análise das águas residuais para obter informações sobre a dinâmica do fornecimento de drogas, nomeadamente a produção de drogas sintéticas (Emke et al., 2014).

A análise das águas residuais tem demonstrado o seu potencial como complemento útil dos instrumentos tradicionais de monitorização no domínio da droga. Em relação a outras abordagens, apresenta algumas vantagens evidentes, visto não estar sujeita ao enviesamento das respostas e não respostas, e conseguir identificar melhor o verdadeiro espetro de drogas consumidas, dado que os consumidores desconhecem muitas vezes a verdadeira mistura de substâncias que consomem. Este instrumento também tem potencialidades para fornecer informações oportunas, num curto espaço de tempo, sobre as tendências geográficas e temporais. A fim de verificar a qualidade e a exatidão dos dados, é necessário comparar ulteriormente as análises de águas residuais com dados obtidos através de outros indicadores.

Enquanto método, a análise das águas residuais deixou de ser uma técnica experimental e é agora um novo método integrado no conjunto de instrumentos epidemiológicos. A sua capacidade para detetar novas tendências rapidamente pode ajudar a orientar os programas de saúde pública e iniciativas políticas para grupos específicos de pessoas e as diferentes drogas que estes consomem.

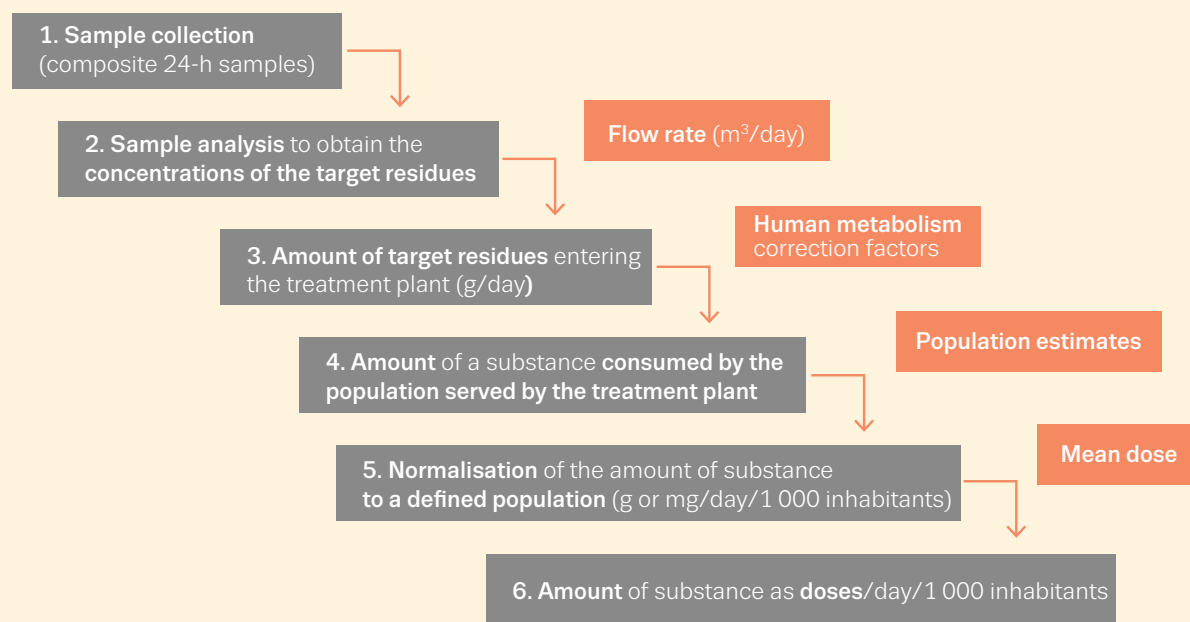
Compreender o método de análise de águas residuais e refletir sobre as questões éticas

Para calcularem os níveis de consumo de droga a partir das águas residuais, os investigadores tentam, em primeiro lugar, identificar e quantificar os resíduos de droga, calculando depois regressivamente a quantidade de drogas ilícitas consumidas pela população servida pelas estações de tratamento de águas residuais (Castiglioni et al., 2014). Esta abordagem divide-se em várias etapas (ver figura). Inicialmente, são colhidas amostras compósitas de águas residuais não tratadas nos esgotos de determinada área geográfica. As amostras são depois analisadas para determinar as concentrações de resíduos da droga visada. Seguidamente, o consumo de droga é estimado através de um cálculo regressivo, multiplicando a concentração do resíduo de cada droga visada (nanograma/litro) pelo caudal correspondente de águas residuais (litro/dia). Nesse cálculo, é tido em conta um fator de correção em relação a cada droga. Por último, o resultado é dividido pela população servida pela estação de tratamento de águas residuais, obtendo-se a quantidade dessa substância consumida por dia e por 1000 habitantes. As estimativas da população podem ser feitas utilizando diferentes parâmetros biológicos, dados de recenseamento, número de ligações à rede de esgotos, ou capacidade projetada da

mesma, mas a variabilidade global das diversas estimativas é, em regra, muito elevada.

Embora seja principalmente utilizada para estudar as tendências do consumo de drogas ilícitas na população em geral, a análise das águas residuais também tem sido aplicada em comunidades pequenas, incluindo locais de trabalho, escolas (Zuccato et al., 2017), festivais de música, prisões (Nefau et al., 2017) e bairros específicos (Hall et al., 2012).

A utilização deste método em comunidades pequenas pode envolver riscos éticos (Prichard et al., 2014), como a possível identificação de um grupo específico dentro da comunidade. Em 2016, o grupo SCORE publicou orientações éticas para a epidemiologia das águas residuais e domínios relacionados (Prichard et al., 2016). Essas orientações têm por objetivo definir os principais riscos éticos potenciais ligados à investigação das águas residuais, e propor estratégias para os diminuir. A redução dos riscos reflete-se na diminuição da probabilidade de ocorrência de eventos negativos e/ou na minimização das consequências desses eventos.



Fonte: Castiglioni et al., 2013a

Bibliografia

- | Archer, J. R. H., Dargan, P. I., Hudson, S. and Wood, D. M. (2013a), 'Analysis of anonymous pooled urinals in central London confirms the significant use of novel psychoactive substances', *QJM*, 106(2), pp. 147–152.
- | Archer, J. R. H., Hudson, S., Wood, D. M. and Dragan, P. I. (2013b), 'Analysis of urine from pooled urinals: a novel method for the detection of novel psychoactive substances', *Current Drug Abuse Reviews*, online publication, 5 December.
- | Archer, J. R. H., Hudson, S., Jackson, O. (2015), 'Analysis of anonymized pooled urine in nine UK cities: variation in classical recreational drug, novel psychoactive substance and anabolic steroid use', *QJM*, 108 (12), pp. 929–933.
- | Archer, E., Castrignanò, E., Kasprzyk-Hordern, B., Wolfaardt, G. M. (2018), 'Wastewater-based epidemiology and enantiomeric profiling for drugs of abuse in South African wastewaters', *Science of the Total Environment* 625, pp.7928–00.
- | Bade, R., Bijlsma, L., Sancho, J. et al. (2017), 'Liquid chromatography-tandem mass spectrometry determination of synthetic cathinones and phenethylamines in influent wastewater of eight European cities', *Chemosphere* 168, pp.10321–041.
- | Baz-Lomba, J. A., Salvatore, S., Gracia-Lor, E., et al. (2016), 'Comparison of pharmaceutical, illicit drug, alcohol, nicotine and caffeine levels in wastewater with sale, seizure and consumption data for 8 European cities', *BMC Public Health*, 16, 1, 1035.
- | Baz-Lomba, J. A., Harman, C., Reid, M. and Thomas, K. V. (2017), 'Passive sampling of wastewater as a tool for the long-term monitoring of community exposure: Illicit and prescription drug trends as a proof of concept', *Water Research* 121, pp.2212–30.
- | Been, F., Benaglia, L., Lucia, S., et al. (2015), 'Data triangulation in the context of opioids monitoring via wastewater analyses', *Drug and Alcohol Dependence*, 151, pp. 203–210.
- | Been, F., Bijlsma, L., Benaglia, L., et al. (2016a), 'Assessing geographical differences in illicit drug consumption: A comparison of results from epidemiological and wastewater data in Germany and Switzerland', *Drug and Alcohol Dependence* 161, pp. 189–199.
- | Been, F., Schneider, C., Zobel, F., Delémont, O., Esseiva, P. (2016b), 'Integrating environmental and self-report data to refine cannabis prevalence estimates in a major urban area of Switzerland', *International Journal of Drug Policy*, 36, pp. 33–40.
- | Boogaerts, T., Covaci, A., Kinyua, J., et al. (2016), 'Spatial and temporal trends in alcohol consumption in Belgian cities: A wastewater-based approach', *Drug and Alcohol Dependence* 160, pp. 170–176.
- | Bramness, J.G., Reid M.J., Solvik, K.F. and Vindenes, V. (2014), 'Recent trends in the availability and use of amphetamine and methamphetamine in Norway', *Forensic Science International*, 246, pp. 92–97.
- | Castiglioni, S., Borsotti, A., Riva, F. and Zuccato, E. (2016), 'Illicit drug consumption estimated by wastewater analysis in different districts of Milan: A case study', *Drug and Alcohol Review* 35, pp. 128–132.
- | Castiglioni, S., Thomas, K. V., Kasprzyk-Hordern, B., Vandam, L. and Griffiths, P. (2014), 'Testing wastewater to detect illicit drugs: State of the art, potential and research needs', *Science of the Total Environment* 487, pp. 613–620.
- | Castiglioni, S., Bijlsma, L., Covaci A., et al. (2013), 'Evaluation of uncertainties associated with the determination of community drug use through the measurement of sewage drug biomarkers', *Environmental Science and Technology*, 47(3), pp. 1452–1460.

- | Castrignanò, E., Yang, Z., Bade, R., et al. (2018), 'Enantiomeric profiling of chiral illicit drugs in a pan-European study', *Water Research* 130, pp.1511–60.
- | Causanilles, A., Baz-Lomba, J. A., Burgard, D. A., et al. (2017a), 'Improving wastewater-based epidemiology to estimate cannabis use: Focus on the initial aspects of the analytical procedure', *Analytica Chimica Acta* 988, pp. 273–3.
- | Causanilles, A., Kinyua, J., Ruttkies, C., et al. (2017b), 'Qualitative screening for new psychoactive substances in wastewater collected during a city festival using liquid chromatography coupled to high-resolution mass spectrometry', *Chemosphere* 184, pp. 11861–193.
- | Daughton, C.G. (2001), 'Emerging pollutants, and communicating the science of environmental chemistry and mass spectrometry: pharmaceuticals in the environment', *American Society for Mass Spectrometry*, 12, pp. 1067–1076.
- | Du, P. (2015), 'Methamphetamine and ketamine use in major Chinese cities, a nationwide reconnaissance through sewage-based epidemiology', *Water Research*, Volume 84, pp. 76–84.
- | EMCDDA (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction) (2016a), *European Drug Report: Tends and Developments*, Publications Office of the European Union, Luxembourg.
- | EMCDDA (2016b), *Assessing illicit drugs in wastewater: Advances in wastewater-based drug epidemiology*, Insights, Publications Office of the European Union, Luxembourg.
- | EMCDDA and Europol (2016c), *EU Drug Markets Report*, Joint publications, Publications Office of the European Union, Luxembourg.
- | EMCDDA (2017), *European Drug Report: Tends and Developments*, Publications Office of the European Union, Luxembourg.
- | Emke, E., Evans, S., Kasprzyk-Hordern, B. and de Voogt, P. (2014), 'Enantiomer profiling of high loads of amphetamine and MDMA in communal sewage: A Dutch perspective', *Science of The Total Environment* 487, pp.6666–72.
- | González-Mariño, I., Gracia-Lor, E., Rousis, N., et al. (2016), 'Wastewater-based epidemiology to monitor synthetic cathinones use in different European countries', *Environmental Science and Technology* 50, pp.10089–10096.
- | Hall, W., Prichard, J., Kirkbride, P., et al. (2012), 'An analysis of ethical issues in using wastewater analysis to monitor illicit drug use', *Addiction*, 107(10), pp. 1767–1773.
- | Kankaanpää, A., Ariniemi, K., Heinonen, M., Kuoppasalmi, K., Gunnar T. (2016), 'Current trends in Finnish drug abuse: Wastewater based epidemiology combined with other national indicators', *Science of the Total Environment*, 568, pp. 864–874.
- | Kasprzyk-Hordern, B., Bijlsma, L., Castiglioni, S., et al. (2014), 'Wastewater-based epidemiology for public health monitoring', *Water and Sewerage Journal*, 4, pp. 25-26.
- | Kinyua, J., Negreira, N., Miserez, B., et al. (2016), 'Qualitative screening of new psychoactive substances in pooled urine samples from Belgium and United Kingdom', *Science of the Total Environment*, 573, pp. 1527–1535.
- | Krizman, I., Senta, I., Ahel, M., Terzic, S. (2016), 'Wastewater-based assessment of regional and temporal consumption patterns of illicit drugs and therapeutic opioids in Croatia', *Science of the Total Environment*, 566-567, pp .454–462.
- | Krizman-Matasic, I., Kostanjevecki, P., Ahel, M. and Terzic, S. (2018), 'Simultaneous analysis of opioid analgesics and their metabolites in municipal wastewaters and river water by liquid chromatography-tandem mass spectrometry', *Journal of Chromatography A* 19, pp.1021–11.

- | Lai, F.Y., Anuj, S., Bruno, R., et al. (2014), 'Systematic and day-to-day effects of chemical-derived population estimates on wastewater-based drug epidemiology', *Environmental Science and Technology* 49, pp. 999–1008.
- | Löve A. S. C., Baz-Lomba, J. A., Reid, M., et al. (2018), 'Analysis of stimulant drugs in the wastewater of five Nordic capitals', *Science of the Total Environment* 627, pp. 10391–047.
- | Mardal, M., Kinyua, J., Ramin, P., et al. (2017), 'Screening for illicit drugs in pooled human urine and urinated soil samples and studies on the stability of urinary excretion products of cocaine, MDMA, and MDEA in wastewater by hyphenated mass spectrometry techniques', *Drug Testing and Analysis* 9, pp. 1061–14.
- | Mastroianni, N., López-García, E., Postigo, C., et al. (2017), 'Five-year monitoring of 19 illicit and legal substances of abuse at the inlet of a wastewater treatment plant in Barcelona (NE Spain) and estimation of drug consumption patterns and trends', *Science of the Total Environment* 609, pp. 9169–26.
- | Néfau, T., Sannier, O., Hubert, C., Karolak, S., Lévi, Y. (2017), 'Analysis of drugs in sewage: an approach to assess substance use, applied to a prison setting', Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies, Paris.
- | Ort, C., van Nuijs A.L.N., Berset J-D, et al. (2014), 'Spatial differences and temporal changes in illicit drug use in Europe quantified by wastewater analysis', *Addiction*, 109, doi: 10.1111/add.12570
- | Prichard, J., Hall, W., de Voogt, P. and Zuccato, E. (2014), 'Sewage epidemiology and illicit drug research: the development of ethical research guidelines', *Science of the Total Environment*, 47(2), pp. 550–555.
- | Prichard, J., Hall, W., Zuccato, E., de Voogt, P., Voulvoulis, N., Kummerer, K., Kasprzyk-Hordern, B. et al. (2016), 'Ethical research guidelines for wastewater-based epidemiology and related fields': www.emcdda.europa.eu/activities/wastewater-analysis.
- | Reid, M. J., Langford, K. H., Grung, M., et al. (2012), 'Estimation of cocaine consumption in the community: a critical comparison of the results from three complimentary techniques', *BMJ Open*, 2(6).
- | Reid, M. J., Baz-Lomba, J. A., Ryu, Y. and Thomas, K. V. (2014), 'Using biomarkers in wastewater to monitor community drug use: a conceptual approach for dealing with new psychoactive substances', *Science of The Total Environment* 487, pp. 651–658.
- | Rodríguez-Álvarez, T., Racamonde, I., González-Mariño, I., et al. (2015), 'Alcohol and cocaine co-consumption in two European cities assessed by wastewater analysis', *Science of the Total Environment* 536, pp. 91–98.
- | Senta, I., Gracia-Lor, M., Borsotti, A., et al. (2015), 'Wastewater analysis to monitor use of caffeine and nicotine and evaluation of their metabolites as biomarkers for population size assessment', *Water Research* 74, pp. 23–33.
- | Thomaidis, N., Gago-Ferrero, P., Ort, C., et al. (2016), 'Reflection of socioeconomic changes in wastewater: licit and illicit drug use patterns', *Environmental Science & Technology* 50, 18 pp. 100651–0072.
- | Thomas, K. V., Bijlsma, L., Castiglioni, S., et al. (2012), 'Comparing illicit drugs use in 19 European cities through sewage analysis', *Science of the Total Environment*, 432, pp. 432–439.
- | Thomas, K. V., Amador, A., Baz-Lomba, J. A. and Reid, M. (2017), 'Use of mobile device data to better estimate dynamic population size for wastewater-based epidemiology', *Environmental Science and Technology* 51, 19, pp. 113631–1370.

- | Tossmann, P., Boldt, S. and Tensil, M.-D. (2001), 'The use of drugs within the techno party scene in European metropolitan cities', *European Addiction Research*, 7(1), pp. 2–23.
- | Tschärke, B. J., Chen, C., Gerber, J. P., White, J. M. (2015), Trends in stimulant use in Australia: A comparison of wastewater analysis and population surveys', *Science of the Total Environment*, 536, pp. 331–337.
- | Van Nuijs, A., Mougél, J.-F., Tarcomnicu, I., et al. (2011), 'Sewage epidemiology: a real-time approach to estimate the consumption of illicit drugs in Brussels, Belgium', *Environment International*, 27, pp. 612–621.
- | van Wel, J., Kinyua, J., van Nuijs, A., van Hal, G., Covaci, A. (2015), 'Methodological considerations for combining wastewater-based epidemiology with survey research', *Archives of Public Health*, 73, Suppl. 1, p. 29.
- | van Wel, J. H. P., Kinyua, J., van Nuijs, A. L. N., et al. (2016a), 'A comparison between wastewater-based drug data and an illicit drug use survey in a selected community', *International Journal of Drug Policy*, 34, pp. 20–26.
- | van Wel, J. H. P., Gracia-Lor, E., van Nuijs, A. L. N., et al. (2016b), 'Investigation of agreement between wastewater-based epidemiology and survey data on alcohol and nicotine use in a community', *Drug and Alcohol Dependence* 162, pp. 170–175.
- | Yang, Z., Anglès d'Auriac, M., Goggins, S., et al. (2015) 'A novel DNA biosensor using a ferrocenyl intercalator applied to the potential detection of human population biomarkers in wastewater', *Environmental Science and Technology* 49(9), pp. 5609–5617.
- | Zuccato, E., Chiabrando, C., Castiglioni, S., Bagnati, R. and Fanelli, R. (2008), 'Estimating community drug abuse by wastewater analysis', *Environmental Health Perspectives*, 116(8), pp. 1027–1032.
- | Zuccato, E., Castiglioni, S., Senta, I., et al. (2016), 'Population surveys compared with wastewater analysis for monitoring illicit drug consumption in Italy in 2010–2014', *Drug and Alcohol Dependence* 161, pp 178–188.
- | Zuccato, E., Gracia-Lor, E., Rousis, N. I., Parabiaghi, A., Senta, I., Riva, F. and Castiglioni S. (2017), 'Illicit drug consumption in school populations measured by wastewater analysis', *Drug and Alcohol Dependence* 178, pp. 2852–90.