



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**INSTITUTO DE QUÍMICA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**DROGAS SINTÉTICAS NA BAHIA E EM SERGIPE: ESTUDO SOBRE A  
PREVALÊNCIA DE ESTIMULANTES DO TIPO ANFETAMINA  
E NOVAS SUBSTÂNCIAS PSICOATIVAS**

Salvador

2021

RICARDO LEAL CUNHA

DROGAS SINTÉTICAS NA BAHIA E EM SERGIPE: ESTUDO SOBRE A  
PREVALÊNCIA DE ESTIMULANTES DO TIPO ANFETAMINA  
E NOVAS SUBSTÂNCIAS PSICOATIVAS

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química, Instituto de Química, Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Química.

Orientador:

Prof. Dr. Pedro Afonso de Paula Pereira

Co-orientador:

Prof. Dr. Silvio do Desterro Cunha

Salvador

2021

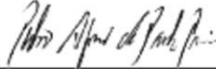


## TERMO DE APROVAÇÃO


RICARDO LEAL CUNHA

“DROGAS SINTÉTICAS NA BAHIA E EM SERGIPE: ESTUDO SOBRE A PREVALÊNCIA DE ESTIMULANTES DO TIPO ANFETAMINA E NOVAS SUBSTÂNCIAS PSICOATIVAS”

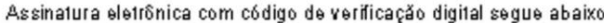
Tese aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor(a) em Química, Universidade Federal da Bahia, pela seguinte banca examinadora:

Prof. Dr. Pedro Afonso de Paula Pereira   
Doutorado em Química, Universidade Federal da Bahia (UFBA)  
Universidade Federal da Bahia

Prof. Dr. Silvio do Desterro Cunha   
Doutorado em Química, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)  
Universidade Federal da Bahia

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Vânia Palmeira Campos   
Doutorado em Química, Universidade Federal da Bahia (UFBA)  
Universidade Federal da Bahia

Prof. Dr. Wilson Araújo Lopes   
Doutorado em Química, Universidade Federal da Bahia (UFBA)  
Universidade Federal da Bahia

Prof. Dr. José Luiz da Costa   
Doutorado em Química, Universidade de São Paulo (USP)  
Universidade Estadual de Campinas

Prof. Dr. Sandro Navickiene   
Doutorado em Química, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP)  
Universidade Federal de Sergipe

Salvador, 25 de fevereiro de 2021.

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Universitária de  
Ciências e Tecnologias Prof. Omar Catunda, SIBI - UFBA.

C972 Cunha, Ricardo Leal

Drogas sintéticas na Bahia e em Sergipe: estudo sobre a prevalência de estimulantes do tipo anfetamina e novas substâncias psicoativas / Ricardo Leal Cunha. - Salvador, 2021.

249 f.

Orientador: Pedro Afonso de Paula Pereira

Co-orientador: Silvio do Desterro Cunha

Tese (Doutorado) - Universidade Federal da Bahia.  
Instituto de Química, 2021.

1. Drogas. 2. Estimulantes. 3. Anfetaminas. 4. Catinonas I. Pereira, Pedro Afonso de Paula. II. Cunha, Silvio do Desterro III. Universidade Federal da Bahia, IV. Título.

CDU 543.544

Dedico este trabalho

aos meus pais, José e Glória, por todo amor, dedicação, incentivo e apoio

aos meus irmãos, pelo companheirismo durante essa jornada

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, criador de todas as coisas, aquele que nos deu a Ciência como um importante instrumento a ser usado em benefício da humanidade.

Ao Professor Pedro Afonso, por sua inestimável orientação, ensinamentos, paciência e compreensão durante os anos de estudos de pós-graduação.

Ao Professor Silvio Cunha pelas orientações relacionadas às análises por ressonância magnética nuclear.

Aos meus amigos do Departamento de Polícia Técnica da Bahia, em especial a Celinalva pelo inestimável apoio e cooperação para a realização deste trabalho; Ana Cecília pelo constante incentivo; Paulo Portela, atual diretor do Laboratório Central de Polícia Técnica, pelo apoio e incentivo.

À diretora do Instituto de Análises e Pesquisas Forenses em Sergipe (IAPF), Maria Auxiliadora Gomes Bispo Bittencourt, pelo apoio e compreensão durante a realização desse trabalho.

Aos Peritos Criminais Federais Adriano Otávio Maldaner e José Ricardo Teixeira Gomes Fonseca, da Polícia Federal, pelo inestimável auxílio com a obtenção dos meios necessários para realização da etapa analítica.

À Prof<sup>a</sup> Dra. Aline Lima de Oliveira do Instituto de Química da UnB e à Prof<sup>a</sup> Dra. Elisângela Fabiana Boffo do Instituto de Química da UFBA, pelo auxílio com as análises por ressonância magnética nuclear.

Ao Prof. Dr. José Luiz da Costa da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da UNICAMP, pelas orientações e discussões sobre toxicologia e instrumentação analítica.

Ao colega Perito Criminal Bruno Rafael Araújo, pelas produtivas conversas sobre quimiometria.

A todos que contribuíram para a realização deste trabalho, meus sinceros agradecimentos!

Cada vez que você faz uma opção  
está transformando sua essência  
em alguma coisa um pouco  
diferente do que era antes

*C. S. Lewis (1898-1963)*

## RESUMO

CUNHA, R.L. Drogas sintéticas na Bahia e em Sergipe: estudo sobre a prevalência de estimulantes do tipo anfetamina e novas substâncias psicoativas, 2021. 249 fls. Tese de doutorado. Instituto de Química. Universidade Federal da Bahia, 2021.

O mercado ilícito de drogas sintéticas é caracterizado por uma ampla variedade de substâncias psicoativas de diferentes classes químicas e farmacológicas, tais como estimulantes do tipo anfetamina e novas substâncias psicoativas. O conhecimento sobre a sua composição química, assim como a natureza e a quantidade dos ativos presentes, é importante para o atendimento de emergência em casos de intoxicação por essas substâncias e para estabelecer procedimentos adequados de análise química e toxicológica nos laboratórios forenses. O objetivo desse trabalho foi o de estudar a prevalência de estimulantes do tipo anfetamina e novas substâncias psicoativas nos estados da Bahia e Sergipe, envolvendo apreensões policiais ocorridas no período de 2014 a 2019. Em um total de 223 amostras apreendidas e analisadas, nas quais predominaram comprimidos de *ecstasy* e *Nobésio*, foram identificadas, através da utilização das técnicas de GC-MS, FTIR e 1D-NMR, 21 substâncias entre drogas sintéticas clássicas e novas substâncias psicoativas, com destaque para cinco, cujas purezas foram determinadas por qNMR, para fins de utilização como padrões analíticos. De forma a determinar a composição dos comprimidos de *ecstasy* e de *Nobésio*, foi desenvolvido e otimizado um método analítico empregando GC-MS. As análises de 101 comprimidos de *ecstasy* mostraram que o MDMA era o principal componente, sendo encontrado em 57% das amostras, em quantidades entre 27,3 e 187,1 mg por comprimido. Além disso, misturas de MDMA, MDA, cafeína e catinonas sintéticas foram observadas em 34 amostras analisadas. Por outro lado, as análises de 102 comprimidos de *Nobésio* mostraram que clobenzorex e cafeína eram as únicas substâncias presentes, sendo encontradas em 93% das amostras em quantidades entre 2,2 e 34,5 mg por comprimido e 4,9 e 118,3 mg por comprimido, respectivamente. Como última etapa, tendo como objetivo investigar o possível uso dessas drogas em casos reais de ocorrências criminais foi desenvolvido um método analítico para determinação de 11 drogas sintéticas em amostras de sangue *post-mortem*, empregando precipitação de proteínas e LC-MS/MS. O método foi aplicado a cinquenta amostras e em cinco delas foram identificadas MDMA, MDA, anfetamina e clobenzorex, em concentrações que variaram entre < LQ (5,0 ng.mL<sup>-1</sup>) para MDMA e 389,3 ng.mL<sup>-1</sup> para anfetamina. Esses resultados demonstram que o comércio ilícito de drogas sintéticas nesses estados, bem como a diversidade de novas substâncias identificadas nas amostras apreendidas, contribui para a ocorrência de casos de intoxicação, às vezes fatais. Dessa forma, torna-se necessária a adequação dos laboratórios forenses e o desenvolvimento de novos métodos, tornando-os capazes de analisar essas substâncias e outras que possam surgir em materiais apreendidos e em amostras biológicas no contexto da química forense e da toxicologia forense.

Palavras-chaves: drogas sintéticas; estimulantes do tipo anfetamina; novas substâncias psicótivas; GC-MS; LC-MS/MS; qNMR;



## ABSTRACT

CUNHA, R.L. Synthetic drugs in Bahia and Sergipe: study on the prevalence of amphetamine-type stimulants and new psychoactive substances, 2021. 249 p. Doctoral thesis, Institute of Chemistry. Federal University of Bahia, 2021

The illicit market for synthetic drugs is characterized by a wide variety of psychoactive substances of different chemical and pharmacological classes, such as amphetamine-type stimulants and new psychoactive substances. Knowledge about its chemical composition, as well as the nature and quantity of the active ingredients present, is important for the proper medical care of those who ingest these substances and to establish adequate procedures for chemical and toxicological analysis in forensic laboratories. The objective of this work was to study the prevalence of amphetamine-type stimulants and new psychoactive substances in the states of Bahia and Sergipe, involving police seizures from 2014 to 2019. In a total of 223 samples seized and analyzed, in which predominated *ecstasy* and *Nobésio* tablets, 21 substances were identified, using the techniques such as GC-MS, FTIR and 1D-NMR, among classic synthetic drugs and new psychoactive substances, with emphasis on five, whose purities were determined by qNMR, for use as analytical standards. In order to determine the composition of *ecstasy* and *Nobésio* tablets an analytical method using GC-MS was developed and optimized. Analyzes of 101 *ecstasy* tablets showed that MDMA was the main component, being found in 57% of the samples, in amounts between 27.3 and 187.1 mg per tablet. In addition, mixtures of MDMA, MDA, caffeine and synthetic cathinones were observed in 34 samples analyzed. On the other hand, analyzes of 102 *Nobésio* tablets showed that clobenzorex and caffeine were the only substances present, being found in 93% of the samples in amounts between 2.2 and 34.5 mg per tablet and 4.9 and 118.3 mg per tablet, respectively. As a last step, aiming to investigate the possible use of these drugs, in real cases of criminal occurrences, an analytical method was developed to determine 11 synthetic drugs in post-mortem blood samples, using protein precipitation and LC-MS/MS. The method was applied to fifty samples and in five of them, MDMA, MDA, amphetamine and clobenzorex were identified in concentrations that varied between <LQ ( $5.0 \text{ ng mL}^{-1}$ ) for MDMA and  $389.3 \text{ ng mL}^{-1}$  for amphetamine. These results demonstrate that the illicit trade in synthetic drugs in these states, as well as the diversity of new substances identified in the seized samples, contributes to the occurrence of intoxication cases, sometimes fatal. Thus, it is necessary to adapt forensic laboratories and to develop new methods, making them capable of analyzing these substances and others that may arise, in seized materials and biological samples, in the context of forensic chemistry and forensic toxicology.

Keywords: synthetic drugs; amphetamine-type stimulants; new psychotic substances; LC-MS/MS; GC-MS; qNMR;

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

13C-NMR	ressonância magnética nuclear de carbono
1D-NMR	ressonância magnética nuclear monodimensional
1H-NMR	ressonância magnética nuclear de hidrogênio
2C-B	2,5-dimetoxi-4-bromofenetilamina
2C-E	2,5-dimetoxi-4-etilfenetilamina
2C-I	2,5-dimetoxi-4-iodofenetilamina
4F- $\alpha$ -PHP	4-fluoro- $\alpha$ -pirrolidinoctanofenona
4-HO-MiPT	4-hidroxi-metilisopropil-triptamina
5-HT	5-hidroxitriptamina
5-MeO-MiPT	5-metoxi- metilisopropil-triptamina
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATR	reflectância total atenuada
ATS	amphetamine-type stimulants
CD <sub>3</sub> OD	metanol deuterado
CIATox	Centro de Informação e Assistência Toxicológica
D <sub>2</sub> O	água deuterada
DA	dopamina
DLLME	microextração líquido-líquido dispersiva
DMT	N,N-dimetiltriptamina
DOB	4-bromo-2,5-dimetoxianfetamina
DOC	4-cloro-2,5-dimetoxianfetamina
DOM	4-metil-2,5-dimetoxianfetamina
EI	ionização por elétrons
EMCDDA	European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction
ETA	estimulante do tipo anfetamina

FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
FTIR	espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier
GC-MS	cromatografia em fase gasosa acoplada a espectrometria de massas
GC-FID	cromatografia em fase gasosa com detector de ionização de chama
GC-MS/MS	cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas sequencial
GC-QTOF-MS	cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas híbrida quadrupolo – tempo de voo
GTFCh	German Society of Toxicological and Forensic Chemistry
HCA	análise de agrupamentos hierárquicos
HPLC	cromatografia líquida de alta eficiência
HRMS	espectrometria de massas de alta resolução
IMLAL	Instituto Médico Legal Dr. Augusto Leite
INC	Instituto Nacional de Criminalística
<i>J</i> (Hz)	constante de acoplamento em hertz
LABAREMN	Laboratório Baiano de Ressonância Magnética Nuclear
LC-DAD	cromatografia líquida com detector de arranjo de diodos
LC-MS/MS	cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas sequencial
LD	limite de detecção
LLE	extração líquido-líquido
LQ	limite de quantificação
LSD	dietilamida do ácido lisérgico
MA	monoaminas
MAO-A	monoaminoxidase A
MAO-B	monoaminoxidase B
mCPP	meta-clorofenilpiperazina
MDPV	3,4-metilenodioxipirovalerona
MHz	mega-hertz
MRM	monitoramento de reação múltipla

NBOMe	N-metoxibenzil-metoxifeniletamina
NSP	novas substâncias psicoativas
NMR	ressonância magnética nuclear
qNMR	ressonância magnética nuclear quantitativa
ONU	Organização das Nações Unidas
PCA	análise de componentes principais
PCDF	Polícia Civil do Distrito Federal
PPT	precipitação de proteínas
PTFE	politetrafluoretileno
RSD	desvio padrão relativo
S/N	relação sinal-ruído
SIM	monitoramento de íons selecionados
SNC	sistema nervoso central
SPE	extração em fase sólida
SWGTOX	Scientific Working Group for Forensic Toxicology
SWGDRUG	Scientific Working Group for the Analysis of Seized Drugs
TFA	ácido trifluoroacético
TMS	tetrametilsilano
Tr	tempo de retenção
UFBA	Universidade Federal da Bahia
UHPLC-MS	cromatografia líquida de ultra eficiência acoplada a espectrometria de massas
UHPLC-UV	cromatografia líquida de ultra eficiência com detector de ultravioleta
UnB	Universidade de Brasília
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
UNODC	United Nations Office on Drugs and Crime
UV	ultravioleta

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Estrutura química do fentanil, alfa-prodina e meperidina.....	31
Figura 2. Estrutura química da anfetamina e da 2,5-dimetoxi-4-metilanfetamina (DOM) ..	32
Figura 3. Estrutura química da triptamina, MDMA e hidrastinina.....	33
Figura 4. Estrutura química da norefedrina.....	34
Figura 5. Eventos importantes relacionados com a história do MDMA.....	35
Figura 6. Estrutura química de estimulantes do tipo anfetamina: fenproporex, clobenzorex, MDMA e MDA.....	36
Figura 7. Distribuição do número global de apreensões de drogas no período de 2015–2016.....	37
Figura 8. Derivados sintéticos relacionados estruturalmente com a anfetamina .....	39
Figura 9. Estrutura química dos neurotransmissores serotonina, noradrenalina e dopamina .....	40
Figura 10. Estrutura química comum da mescalina, um alcaloide extraído do cacto peyote ( <i>Lophophora williamsii</i> ), e de derivados da anfetamina .....	41
Figura 11. Proporção de NSP (n=950), por classes de substâncias, reportadas ao UNODC no período de 2009 a 2019.....	43
Figura 12. Esqueleto comum para derivados da catinona. Estrutura química da norefedrina e catina, substâncias encontradas nas folhas do arbusto Khat. ....	45
Figura 13. Eventos importantes associadas com o Khat e derivados da catinona .....	48
Figura 14. Estrutura básica da $\beta$ -feniletilamina e do 2C-B.....	49
Figura 15. Comparação entre estruturas dos análogos 2C-X e NBOMe: 2C-C, 25C-NBOMe, 2C-I, 25I-NBOMe .....	50
Figura 16. Estrutura química da triptamina e da serotonina .....	51
Figura 17. Algumas triptaminas sintéticas estudadas por Alexander Shulgin: 4-OH-MiPT e 5-MeO-MiPT .....	52
Figura 18. Estrutura química da cetamina, fentanil, U-47700 e difenidina.....	53

Figura 19. Comprimidos de ecstasy, com diversas cores e estampas, apreendidos no Estado de Sergipe em 2017 .....	55
Figura 20. Selos de papel em uma cartela contendo 40 selos formando a figura do “SUPERMAN” apreendidos no Estado de Sergipe em 2015 .....	56
Figura 21. Cristais de cor castanha apreendidos no Estado de Sergipe em 2017 .....	56
Figura 22. Mapa do estado da Bahia indicando as cidades onde as apreensões de drogas sintéticas foram realizadas .....	71
Figura 23. Mapa do estado de Sergipe indicando a cidade onde as apreensões de drogas sintéticas foram realizadas .....	71
Figura 24. Selos de papel apreendidos em Sergipe contendo 25I-NBOH e na Bahia contendo 25I-NBOMe; comprimido de ecstasy contendo dibutilona.....	90
Figura 25. Reação de degradação térmica promovida por aquecimento no sistema de GC-MS e vias de fragmentação propostas, para compostos do tipo 25R-NBOH/2C-R .....	96
Figura 26. Cromatogramas sobrepostos obtidos por GC-MS para padrões injetados de 2C-I e 25I-NBOH .....	96
Figura 27. Cristais de metilona e MDMA utilizados nos procedimentos de análise e caracterização para produção de padrão analítico .....	110
Figura 28. Espectro de infravermelho de referência para a metilona. ....	112
Figura 29. Espectro de infravermelho obtido dos cristais de metilona.....	112
Figura 30. Comprimidos de ecstasy contendo N-etilpentilona apreendidos no estado de Sergipe em 2016 .....	118
Figura 31. Novas substâncias psicoativas identificadas por GC-MS e NMR pela primeira vez na Bahia e em Sergipe no período de 2014 a 2019 .....	120
Figura 32. Cromatograma obtido no modo SIM para as 12 substâncias estudadas e o padrão interno na concentração de 50 µg.mL <sup>-1</sup> .....	124
Figura 33. Frequência relativa das substâncias identificadas em comprimidos de <i>ecstasy</i> apreendidos na Bahia e em Sergipe (n=101) .....	127
Figura 34. Quantidade de MDMA (mg/comprimido) determinada em comprimidos de <i>ecstasy</i> apreendidos na Bahia e em Sergipe (n=101) .....	128
Figura 35. Percentual de ocorrência de misturas de substâncias identificadas em comprimidos de <i>ecstasy</i> apreendidos na Bahia e em Sergipe (n=34) .....	129

Figura 36. Histogramas para as quantidades de CAF e CBZ (mg/comp.) nas amostras analisadas de comprimidos de <i>Nobésio</i> .....	137
Figura 37. Variação da quantidade de CAF e CBZ em comprimidos de <i>Nobésio</i> analisados no período de 2014 a 2019.....	138
Figura 38. Imagens das estampas identificadas em comprimidos de <i>Nobésio</i> .....	142
Figura 39. Histogramas para as variáveis físicas: massa (mg), espessura (mm) e diâmetro (mm) dos comprimidos de <i>Nobésio</i> .....	143
Figura 40. Gráfico de loadings para as componentes PC1 x PC2 com variância total de 67,48%.....	147
Figura 41. Gráfico dos scores para PC1 x PC2 com variância total de 67,48% .....	147
Figura 42. Dendrograma obtido pela Distância Euclidiana entre as amostras.....	149
Figura 43. Cromatograma MRM para todos os analitos e IS em uma amostra de sangue postmortem branco, fortificada com 200 ng.mL <sup>-1</sup> de cada analito .....	156
Figura 44. Cromatograma de MRM para AMP-d6, AMP e MDMA-d5 para a amostra de sangue post-mortem do caso #4. ....	163

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Trabalhos mais recentes aplicados à identificação e quantificação de drogas sintéticas e adulterantes em comprimidos .....	59
Tabela 2. Trabalhos recentes e respectivos métodos analíticos aplicados na determinação de anfetaminas e catinonas sintéticas em material biológico.....	63
Tabela 3. Trabalhos recentes aplicados na identificação de drogas sintéticas em materiais apreendidos empregando NMR. ....	66
Tabela 4. Cidades dos estados da Bahia e Sergipe onde as apreensões foram realizadas no período de 2014 a 2019 .....	72
Tabela 5. Ordem de eluição, tempos de retenção e íons selecionados para a análise por GC-MS de 7 estimulantes do tipo anfetamina, 3 catinonas sintéticas e 2 adulterantes em comprimidos apreendidos.....	78
Tabela 6. Ordem de eluição, tempos de retenção e transições MRM otimizadas para a análise por LC-MS/MS de 8 estimulantes do tipo anfetamina e 3 catinonas sintéticas em sangue postmortem .....	83
Tabela 7. Anos de apreensão, amostras selecionadas, substâncias identificadas e técnicas empregadas no procedimento de caracterização de dezesseis NSP .....	89
Tabela 8. Estrutura molecular e valores experimentais de deslocamento químico ( $\delta$ ppm) de $^1\text{H-NMR}$ e $^{13}\text{C-NMR}$ para 2C-B em comparação com valores de referência .....	91
Tabela 9. Estrutura molecular e valores experimentais de deslocamento químico ( $\delta$ ppm) de $^1\text{H-NMR}$ e $^{13}\text{C-NMR}$ para DOC em comparação com valores de referência .....	91
Tabela 10. Estrutura molecular e valores experimentais de deslocamento químico ( $\delta$ ppm) de $^1\text{H-NMR}$ para DOB em comparação com valores de referência .....	92
Tabela 11. Estrutura molecular e valores experimentais de deslocamento químico ( $\delta$ ppm) de $^1\text{H-NMR}$ e $^{13}\text{C-NMR}$ para 25C-NBOMe em comparação com valores de referência....	92
Tabela 12. Estrutura molecular e valores experimentais de deslocamento químico ( $\delta$ ppm) de $^1\text{H-NMR}$ e $^{13}\text{C-NMR}$ para 25I-NBOMe em comparação com valores de referência .....	93
Tabela 13. Estrutura molecular e valores experimentais de deslocamento químico ( $\delta$ ppm) de $^1\text{H-NMR}$ para 25I-NBOH em comparação com valores de referência .....	93
Tabela 14. Estrutura molecular e valores experimentais de deslocamento químico ( $\delta$ ppm) de $^1\text{H-NMR}$ e $^{13}\text{C-NMR}$ para 25B-NBOH em comparação com valores de referência .....	94



Tabela 15. Estrutura molecular e valores experimentais de deslocamento químico ( $\delta$ ppm) de $^1\text{H-NMR}$ e $^{13}\text{C-NMR}$ para N-etilpentedrona em comparação com valores de referência.....	98
Tabela 16. Estrutura molecular e valores experimentais de deslocamento químico ( $\delta$ ppm) de $^1\text{H-NMR}$ e $^{13}\text{C-NMR}$ para MDPV em comparação com valores de referência.....	98
Tabela 17. Estrutura molecular e valores experimentais de deslocamento químico ( $\delta$ ppm) de $^1\text{H-NMR}$ e $^{13}\text{C-NMR}$ para dibutilona em comparação com valores de referência.....	99
Tabela 18. Estrutura molecular e valores experimentais de deslocamento químico ( $\delta$ ppm) de $^1\text{H-NMR}$ e $^{13}\text{C-NMR}$ para DMT em comparação com valores de referência .....	101
Tabela 19. Estrutura molecular e valores experimentais de deslocamento químico ( $\delta$ ppm) de $^1\text{H-NMR}$ e $^{13}\text{C-NMR}$ para 4-HO-MiPT em comparação com valores de referência ....	102
Tabela 20. Estrutura molecular e valores experimentais de deslocamento químico ( $\delta$ ppm) de $^1\text{H-NMR}$ e $^{13}\text{C-NMR}$ para cetamina em comparação com valores de referência.....	103
Tabela 21. Estrutura molecular e valores experimentais de deslocamento químico ( $\delta$ ppm) de $^1\text{H-NMR}$ e $^{13}\text{C-NMR}$ para difenidina em comparação com valores de referência.....	104
Tabela 22. Estrutura molecular e valores experimentais de deslocamento químico ( $\delta$ ppm) de $^1\text{H-NMR}$ e $^{13}\text{C-NMR}$ para fentanil em comparação com valores de referência.....	106
Tabela 23. Estrutura molecular e valores experimentais de deslocamento químico ( $\delta$ ppm) de $^1\text{H-NMR}$ e $^{13}\text{C-NMR}$ para U-47700 em comparação com valores de referência .....	107
Tabela 24. Dados das amostras de cristais selecionadas para obtenção de padrões analíticos .....	110
Tabela 25. Atribuição das bandas de absorção de infravermelho em relação à estrutura da metilona .....	112
Tabela 26. Pureza percentual para as amostras de metilona, etilona, clobenzorex, N-etilpentilona e MDMA determinada por qNMR .....	113
Tabela 27. Estrutura molecular e valores experimentais de deslocamento químico ( $\delta$ ppm) de $^1\text{H-NMR}$ e $^{13}\text{C-NMR}$ para N-etilpentilona em comparação com valores de referência.....	115
Tabela 28. Estrutura molecular e valores experimentais de deslocamento químico ( $\delta$ ppm) de $^1\text{H-NMR}$ e $^{13}\text{C-NMR}$ para etilona em comparação com valores de referência.....	115
Tabela 29. Estrutura molecular e valores experimentais de deslocamento químico ( $\delta$ ppm) de $^1\text{H-NMR}$ e $^{13}\text{C-NMR}$ para metilona em comparação com valores de referência.....	116

Tabela 30. Estrutura molecular e valores experimentais de deslocamento químico ( $\delta$ ppm) de $^1\text{H-NMR}$ e $^{13}\text{C-NMR}$ para MDMA em comparação com valores de referência .....	116
Tabela 31. Estrutura molecular e valores experimentais de deslocamento químico ( $\delta$ ppm) de $^1\text{H-NMR}$ e $^{13}\text{C-NMR}$ para clobenzorex em comparação com valores de referência ...	117
Tabela 32. Limites de detecção (LD), intervalo de trabalho, equações de regressão linear e coeficientes de determinação para as 12 substâncias de interesse .....	123
Tabela 33. Precisão intradia e interdia e exatidão para os compostos de interesse em três níveis de concentração (CB=controle baixo; CM=controle médio; CA=controle alto) .....	125
Tabela 34. Quantidades das substâncias psicoativas encontradas nos comprimidos de <i>ecstasy</i> .....	126
Tabela 35. Dados de identificação e quantidades de cafeína e clobenzorex das amostras analisadas.....	134
Tabela 36. Dados estatísticos das quantidades de cafeína e clobenzorex em comprimidos de <i>Nobésio</i> .....	137
Tabela 37. Dados de identificação, medidas físicas e quantificação de clobenzorex e cafeína dos comprimidos de <i>Nobésio</i> .....	140
Tabela 38. Dados estatísticos das medidas físicas dos comprimidos de <i>Nobésio</i> .....	144
Tabela 39. Dados de autovalores (eigenvalues) para as componentes principais .....	145
Tabela 40. Dados de loadings para as componentes principais.....	146
Tabela 41. Características das amostras agrupadas no cluster em azul da HCA .....	150
Tabela 42. Ordem de eluição, tempos de retenção e condições otimizadas de MRM para os 11 anallitos e 2 padrões internos deuterados .....	155
Tabela 43. Limites de detecção (LD) e quantificação (LQ), faixa dinâmica linear, equações de regressão, coeficientes de determinação e fatores de ponderação para os 8 estimulantes do tipo anfetamina e 3 catinonas sintéticas em amostras de sangue total .	157
Tabela 44. Precisão intra e interdia, exatidão e recuperações para cada analito em concentrações baixas, médias e altas .....	159
Tabela 45. Comparação da performance do método em relação a outros métodos similares desenvolvidos anteriormente .....	160
Tabela 46. Concentrações (em $\text{ng.mL}^{-1}$ ) de estimulantes do tipo anfetamina encontrados em amostras de sangue, em casos relacionados a crimes ou morte violenta .....	161

## SUMÁRIO

<b>1. Introdução.....</b>	<b>22</b>
1.1 Aspectos gerais .....	21
1.2 Objetivos.....	27
1.2.1 Objetivo geral .....	27
1.2.2 Objetivos específicos .....	27
<b>2. Fundamentação teórica.....</b>	<b>28</b>
2.1 Histórico .....	29
2.2 Estimulantes do tipo anfetamina (ETA) .....	36
2.2.1 Aspectos farmacológicos.....	40
2.3 Novas Substâncias Psicoativas (NSP) .....	42
2.3.1 Catinonas sintéticas .....	44
2.3.2 Fenetilaminas .....	49
2.3.4 Triptaminas.....	51
2.3.5 Anestésicos dissociativos e opióides sintéticos.....	53
2.4 Principais características observadas nas drogas sintéticas apreendidas .....	55
2.5 Métodos analíticos aplicados na caracterização de drogas sintéticas.....	57
<b>3. Materiais e métodos.....</b>	<b>67</b>
3.1 Materiais e reagentes .....	68
3.2 Padrões analíticos e soluções .....	68
3.3 Amostras de drogas sintéticas.....	69
3.4 Amostras de sangue <i>post-mortem</i> .....	73
3.5 Identificação e determinação de estimulantes do tipo anfetamina (ETA) e novas substâncias psicoativas (NSP) em amostras de drogas apreendidas e de sangue <i>post-mortem</i> .....	73
3.5.1 Análise qualitativa em selos, pós, comprimidos e cristais .....	73
i. Preparo de amostras .....	73
ii. Análises por ressonância magnética nuclear (NMR) .....	74
iii. Análises por cromatografia gasosa - espectrometria de massas (GC-MS) .....	76
iv. Análises por espectroscopia no infravermelho (FTIR) .....	76
3.5.2 Análise quantitativa em comprimidos de <i>ecstasy</i> e de <i>Nobésio</i> .....	77

i. Preparo das amostras .....	77
ii. Análises por GC-MS .....	77
iii. Validação do método analítico .....	79
3.5.3 Caracterização física dos comprimidos de <i>Nobésio</i> .....	81
3.5.4 Amostras de sangue <i>post-mortem</i> .....	81
i. Preparo de amostras .....	81
ii. Análises por LC-MS/MS .....	82
iii. Validação do método analítico .....	84
<b>4. Resultados e discussões .....</b>	<b>87</b>
4.1. Identificação e caracterização de estimulantes do tipo anfetamina (ETA) e novas substâncias psicoativas (NSP) em amostras apreendidas de selos, pós, comprimidos e cristais .....	88
4.1.1. Fenetilaminas .....	90
4.1.2. Catinonas .....	97
4.1.3. Triptaminas.....	99
4.1.4. Anestésicos dissociativos .....	102
4.1.5. Opióides sintéticos .....	105
4.1.6. Conclusões.....	108
4.2. Identificação, caracterização e determinação da pureza de estimulantes do tipo anfetamina e catinonas sintéticas em amostras de cristais para uso como padrões analíticos .....	109
4.2.1. Análises por cromatografia gasosa - espectrometria de massas (GC-MS).....	111
4.2.2. Análises por espectroscopia de infravermelho (FTIR).....	111
4.2.3. Análises por ressonância magnética nuclear (NMR).....	113
4.2.4. Conclusões.....	119
4.3. Determinação de estimulantes do tipo anfetamina, catinonas sintéticas e adulterantes em comprimidos de <i>ecstasy</i> empregando GC-MS.....	122
4.3.1. Avaliação das figuras de mérito .....	123
4.3.2. Análise de comprimidos de <i>ecstasy</i> por GC-MS .....	126
4.3.3. Conclusões.....	132
4.4. Determinação de clobenzorex e cafeína por GC-MS em comprimidos de <i>Nobésio</i> e avaliação de padrões de similaridade empregando características físicas, químicas e análises por PCA e HCA .....	133
4.4.1. Determinação de clobenzorex e cafeína .....	133

4.4.2. Caracterização física das amostras e análises de agrupamentos empregando PCA e HCA .....	139
4.4.3. Conclusões.....	151
4.5. Determinação de estimulantes do tipo anfetamina e catinonas sintéticas em amostras de sangue <i>post-mortem</i> empregando LC-MS/MS .....	152
4.5.1. Análises por LC-MS/MS .....	153
4.5.2. Validação do método analítico .....	155
4.5.3. Aplicação do método na análise de amostras reais .....	160
4.5.4. Conclusões.....	164
<b>5. Considerações finais .....</b>	<b>166</b>
<b>6. Referências bibliográficas.....</b>	<b>171</b>
<b>7. Anexos .....</b>	<b>193</b>

## 1. **Introdução**

---

## 1.1 Aspectos gerais

A busca por novas experiências faz parte da condição humana e, para muitas pessoas, isso inclui a experimentação de substâncias psicoativas capazes de alterar o estado de consciência e percepção. Dessa forma, o uso dessas substâncias pode ser motivado apenas pelo desejo de vivenciar uma experiência pessoal ou por grupos de pessoas que apresentam uma crença semelhante, a exemplo de usuários de narguilé ou de ayahuasca em rituais religiosos [1].

Diferentes expressões como drogas de abuso, substâncias controladas, drogas ilegais, alucinógenos, estimulantes e substâncias psicoativas são usadas e frequentemente confundidas pela maioria das pessoas. Os meios de comunicação e a literatura acadêmica têm fomentado muitas discussões quando se referem às substâncias ou materiais que são de uso ilícito e que apresentam alguma atividade farmacológica. Dessa forma, considerando o nível de conhecimento e a abordagem relacionada ao tema, existem várias maneiras de classificar as drogas ilícitas [2].

A definição de “droga” adotada pela Organização das Nações Unidas (ONU) é aquela que se refere ao contexto do controle internacional de drogas, ou seja, qualquer substância enumerada nas Listas I e II da Convenção Única sobre Entorpecentes de 1961 seja ela de origem natural ou sintética. Por outro lado, considerando o aspecto farmacológico, “droga” significa qualquer agente químico que altera processos bioquímicos ou fisiológicos de tecidos ou organismos [3].

Empregamos nesse estudo a classificação de “droga” a partir de uma perspectiva analítica e forense, ou seja, de acordo com suas propriedades físico-químicas, formas de obtenção e aspectos da legislação brasileira e internacional. No contexto das ciências

forenses no Brasil, leva-se em consideração a Lei nº 11.343/06, chamada Lei de Drogas, a qual estabelece [2,4]:

Art. 1º, parágrafo único. Para fins desta Lei, consideram-se como drogas as substâncias ou os produtos capazes de causar dependência, assim especificados em lei ou relacionados em listas atualizadas periodicamente pelo Poder Executivo da União.

Art. 66. Para fins do disposto no parágrafo único do art. 1º desta Lei, até que seja atualizada a terminologia da lista mencionada no preceito, denominam-se drogas substâncias entorpecentes, psicotrópicas, precursoras e outras sob controle especial, da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998.

Como citado no Art. 66, as listas atualizadas estão incluídas na Portaria 344/98 da antiga Secretaria de Vigilância Sanitária (SVS), atualmente Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Todas as substâncias de uso proscrito no Brasil são citadas nominalmente ou classificadas de maneira sistemática, a partir de critérios pré-estabelecidos na portaria, considerando a estrutura química. No contexto internacional, o Brasil é signatário das três convenções da ONU sobre o controle de drogas: a Convenção Única sobre Entorpecentes (1961), a Convenção sobre Substâncias Psicotrópicas (1971) e a Convenção Contra o Tráfico Ilícito de Entorpecentes e Substâncias Psicotrópicas (1988) [5-7].

As duas primeiras convenções de 1961 e 1971 visam sistematizar as medidas de controle internacional e assegurar a disponibilidade de drogas e substâncias psicotrópicas para uso médico e científico, bem como prevenir sua distribuição por meios ilícitos. A convenção de 1988 tem por objetivo fornecer medidas abrangentes contra o tráfico de



drogas, inclusive métodos contra a lavagem de dinheiro e o controle de insumos químicos para a sua produção [7].

Apesar de medidas como essas estarem em vigor desde a década de 1960, o nível de consumo de diversas drogas pela sociedade brasileira encontra-se em um patamar alarmante. De acordo com dados do Centro Brasileiro de Informações Sobre Drogas Psicotrópicas (CEBRID/UNIFESP), em uma pesquisa realizada em 2010 com estudantes do ensino básico entre 10 e 19 anos nas 27 capitais brasileiras, ficou demonstrado que cerca de 25% já consumiram algum tipo de droga (excluindo álcool e tabaco). Em outro levantamento realizado no mesmo ano com estudantes universitários em todas as capitais do Brasil, quase metade dos universitários (48,7%) relatou já ter consumido alguma substância psicoativa pelo menos uma vez na vida [8].

Uma pesquisa mais recente, divulgada pela Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) em julho de 2019, demonstrou que aproximadamente 33,8% dos jovens brasileiros entre 12 a 34 anos já consumiram alguma substância ilícita ao longo da vida [9].

Essas informações apenas refletem a realidade do comércio ilícito de drogas que cresce no Brasil, a cada ano, influenciado principalmente pela variedade de substâncias disponíveis e pelo contexto relacionado ao consumo. O surgimento de Novas Substâncias Psicoativas de diversas classes e o crescimento exponencial na venda anônima dessas drogas pela internet, na última década no Brasil, alavancaram o consumo descontrolado e o mercado ilícito [10,11].

Inicialmente, em meados da década de 1990, as festas de música eletrônica se tornaram o ambiente propício para o comércio ilegal e o uso de comprimidos de *ecstasy* e selos de papel contendo LSD. Porém, tanto os princípios ativos presentes nesses materiais como o contexto de consumo se tornaram bastante diversificados. Atualmente,

o consumo de drogas sintéticas se encontra mais popularizado, em diversas ocasiões e contextos, desde festas *rave* à beira mar ou em propriedades rurais até em boates e blocos de carnaval. Muitos usuários são induzidos a ingerir múltiplas drogas presentes em um único comprimido, sem nenhum conhecimento prévio sobre a sua composição e sem conhecer seus efeitos ou consequências nocivas e às vezes fatais [12,13].

Diante desse cenário, o conhecimento sobre a composição química dessas drogas, a natureza e a quantidade dos ativos presentes, é de grande relevância em diversos aspectos. O principal deles está relacionado com a saúde pública e a necessidade de atendimento médico adequado para pessoas que ingerem substâncias psicoativas até então desconhecidas. O conhecimento a respeito da identidade das drogas sintéticas comercializadas de forma ilícita em determinada região geográfica, pode auxiliar na conduta de profissionais de saúde, no sentido de prestarem o atendimento adequado em casos de intoxicações graves, cada vez mais frequentes [14,15].

Outro aspecto importante é o conhecimento sobre o perfil químico dessas drogas apreendidas pela polícia, no sentido de estabelecer procedimentos adequados de análise química e toxicológica nos laboratórios forenses. Dessa forma é possível expandir o painel de substâncias que podem ser determinadas, tanto em drogas apreendidas e enviadas para análise pericial, quanto em amostras de material biológico coletadas nos Institutos Médicos Legais. Porém, torna-se necessário incrementar a capacidade analítica desses laboratórios, frente ao surgimento de dezenas de novas substâncias, com propriedades físicas, químicas e farmacológicas diversas [16].

Considerando esse desafio atual e a escassez de dados relacionados à região nordeste do Brasil, torna-se necessário a realização de mais estudos focando o problema. Para isso, múltiplas ferramentas analíticas podem ser utilizadas com o objetivo de identificar adequadamente esses compostos. A técnica amplamente empregada e

disponível na maioria dos laboratórios forenses do país, para a identificação preliminar e confirmação, é a cromatografia em fase gasosa acoplada a espectrometria de massas (GC-MS). Entretanto, análises realizadas apenas por essa técnica, não são capazes de identificar, de maneira inequívoca, compostos desconhecidos sem o uso de padrão analítico [17].

Diante dessa limitação, uma possível solução é a caracterização de uma fração pura da substância de interesse com o uso de outras técnicas, como ressonância magnética nuclear (NMR), espectroscopia no infravermelho (FTIR) e GC-MS. De forma prática, é possível identificar e caracterizar substâncias novas e mantê-las como materiais de referência, utilizando essas técnicas. Essa abordagem se justifica pela dificuldade na aquisição de padrões analíticos de drogas, mas principalmente na obtenção de padrões de novas substâncias [18,19].

A quantificação de substâncias de maior prevalência encontradas em drogas apreendidas, tais como MDMA, MDA, clobenzorex, catinonas sintéticas e alguns adulterantes, é outra abordagem bastante relevante do ponto de vista forense. O conhecimento sobre o teor dessas drogas e adulterantes em comprimidos, por exemplo, pode auxiliar na compreensão sobre o aumento dos casos de intoxicações graves ou fatais, pelo consumo de drogas sintéticas, no âmbito da toxicologia forense. Essa análise pode ser realizada empregando GC-MS, principalmente por causa da estabilidade térmica dessas moléculas, em sua maioria, nas condições de análise e por essa técnica apresentar a sensibilidade necessária para determinar as concentrações dos compostos de interesse [11].

Outra possibilidade é o emprego da cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas sequencial (LC-MS/MS), devido ao fato dessa técnica apresentar excelente sensibilidade e seletividade, bem como possibilitar a determinação

de substâncias que sejam termicamente instáveis e que, portanto, não são adequadas à análise por GC-MS.

Finalmente, vale ressaltar que a abordagem analítica de utilizar amostras de drogas apreendidas, pode ser uma forma de confirmar resultados encontrados a partir da análise toxicológica em amostras de material biológico (por exemplo, sangue *post-mortem*), no sentido de determinar quais as substâncias mais prevalentes, bem como comprovar se essas drogas sintéticas estão sendo consumidas pela população, resultando em casos de intoxicações graves ou fatais [20].

## 1.2 Objetivos

### 1.2.1 Objetivo geral

- Estudar a prevalência de estimulantes do tipo anfetamina (ETA) e novas substâncias psicoativas (NSP), nos estados da Bahia e Sergipe, no período de 2014 a 2019.

### 1.2.2 Objetivos específicos

- Identificar drogas sintéticas, presentes em amostras apreendidas de selos, comprimidos, pós e cristais, utilizando espectrometria de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono ( $^1\text{H-NMR}$  e  $^{13}\text{C-NMR}$ ), espectroscopia de infravermelho (FTIR) e cromatografia em fase gasosa acoplada a espectrometria de massas (GC-MS);
- Determinar a pureza de drogas presentes em amostras apreendidas de cristais, visando o seu uso como padrão analítico, empregando espectrometria de ressonância magnética nuclear quantitativa (qNMR);
- Desenvolver e validar método analítico para determinação de ETA, catinonas sintéticas e adulterantes, em comprimidos ilícitos de estimulantes e comprimidos de *ecstasy*, apreendidos nos estados da Bahia e Sergipe, empregando GC-MS;
- Avaliar as características físicas e químicas das amostras de comprimidos de *Nobésio* apreendidos ao longo do período de tempo estudado, visando identificar possíveis similaridades entre grupos, empregando ferramentas de estatística e quimiometria;
- Desenvolver e validar método analítico para determinação de estimulantes do tipo anfetamina (ETA) e catinonas sintéticas em amostras de sangue *post-mortem* empregando LC-MS/MS;

## **2. Fundamentação teórica**

---

## 2.1 Histórico

Durante as duas últimas décadas o mundo tem atravessado um período de profundas mudanças, direcionadas principalmente pelo fenômeno da globalização e pelo crescente avanço tecnológico. Muitos aspectos da vida moderna têm sido transformados por esse desenvolvimento e vem impactando no consumo e disponibilidade de drogas sintéticas. Em termos de controle social e de saúde pública, o modelo no qual as respostas ao consumo de drogas têm se baseado historicamente, tem se defrontado com um cenário cada vez mais desafiador, pelo surgimento rápido e crescente de novas substâncias psicoativas. Dessa forma, em um curto espaço de tempo, essa tendência tornou-se um fenômeno global [18,19].

Tais produtos são desenvolvidos às vezes como misturas complexas de substâncias químicas e comercializados em diferentes formas de apresentação, como ervas aromáticas, comprimidos, selos e cristais, se tornando atrativos para seus consumidores. O principal resultado disso é o aumento do número de jovens que experimentam essas substâncias, sem o conhecimento dos riscos relacionados ao uso e pela ausência de estudos prévios realizados em humanos ou com modelos animais. Por outro lado, muitos casos de consumo de algumas dessas substâncias de origem desconhecida, têm demonstrado que há o potencial de causar consequências graves ou até mesmo a morte [19,21].

O mercado ilícito de drogas sintéticas é caracterizado pela ampla variedade de substâncias psicoativas de diferentes classes químicas e farmacológicas, tais como estimulantes do tipo anfetamina (da expressão em inglês, amphetamine-type stimulants - ATS) e as chamadas novas substâncias psicoativas (da expressão em inglês, new psychoactive substances - NPS) que têm surgido mais frequentemente nesse mercado nos últimos vinte anos [20-23]. A expressão “novas substâncias psicoativas” se refere

àquelas substâncias utilizadas como drogas de abuso, na sua forma pura ou numa mistura de substâncias variadas, e que não são controladas pela Convenção Única de Drogas de 1961 ou pela Convenção de Substâncias Psicotrópicas de 1971 (ambas da ONU), mas que representam uma crescente ameaça para a saúde pública. Neste contexto, a expressão “nova” não se refere necessariamente a novos compostos, mas àquelas substâncias que se tornaram disponíveis recentemente para essa modalidade de consumo [24,25]. Tal expressão, amplamente utilizada nos dias atuais, foi empregada pela primeira vez na Decisão 2005/387/JAI do Conselho de Justiça e Assuntos Internos da União Europeia, publicada na edição de 20/05/2005 do Diário Oficial da União Europeia, como citado a seguir [26,27]:

Enquanto as novas substâncias psicoativas não estiverem sujeitas ao direito penal em todos os Estados-Membros, poderão surgir problemas em nível de cooperação entre as autoridades judiciárias e os serviços de aplicação da lei dos Estados-Membros devido ao fato de a infração ou as infrações em questão não serem puníveis ao abrigo da legislação do Estado requerente nem do Estado requerido.

Outras expressões têm surgido para descrever diferentes classes dessas substâncias, tais como “sais de banho” (em referência às catinonas sintéticas na forma de cristais) e “incenso” (ervas aromáticas, contendo canabinóides sintéticos).

Por outro lado, a expressão “*legal highs*”, comumente encontrada em sites na internet e na literatura científica, é considerada inapropriada por se referir a duas características ambíguas para esses produtos: o termo “legal” induz ao entendimento de que essas substâncias são legalmente disponíveis e frequentemente anunciadas como substituintes de drogas ilegais mais populares, a exemplo do *ecstasy* [28].



Porém, legislações internacionais, principalmente em países da Europa, Oceania e nos Estados Unidos (e mais recentemente a legislação brasileira), já possuem em suas listas de substâncias proscritas diversos compostos dessa natureza. Da mesma forma, o termo “high” também parece ser inadequado, pois enfatiza os efeitos prazerosos e agradáveis produzidos por essas substâncias, em detrimento das consequências adversas e fatalidades resultantes do seu consumo [28,29].

A expressão “designer drug” foi criada em 1984, após o aparecimento de alguns derivados do analgésico opióide fentanil no mercado de drogas ilícitas nos Estados Unidos (p.e. alfa-metilfentanil e 3-metilfentanil), junto com derivados da alfa-prodina, um análogo da meperidina (Figura 1). Esses compostos foram definidos como análogos de substâncias controladas, os quais são desenvolvidos para produzir efeitos similares às substâncias controladas [30,31].

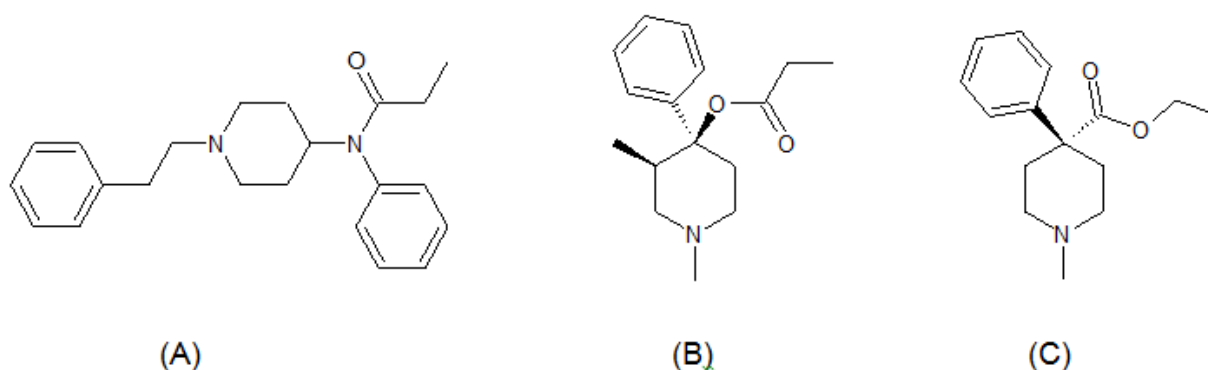


Figura 1. Estrutura química do fentanil (A), alfa-prodina (B) e meperidina (C)

Os derivados anfetamínicos, particularmente os que possuem substituições no anel aromático, representaram a fase seguinte na evolução de “*designer drugs*”. Enquanto a anfetamina e seus derivados de cadeia lateral apresentam propriedades estimulantes do sistema nervoso central (SNC), as substituições no anel aromático com grupos alcoxi, alquil e halogênios, resultaram em compostos com propriedades farmacológicas novas

[32]. Como um exemplo importante, o composto 2,5-dimetoxi-4-metilanfetamina, também conhecido como DOM, surgiu na década de 1960 no Reino Unido como um potente alucinógeno (Figura 2).

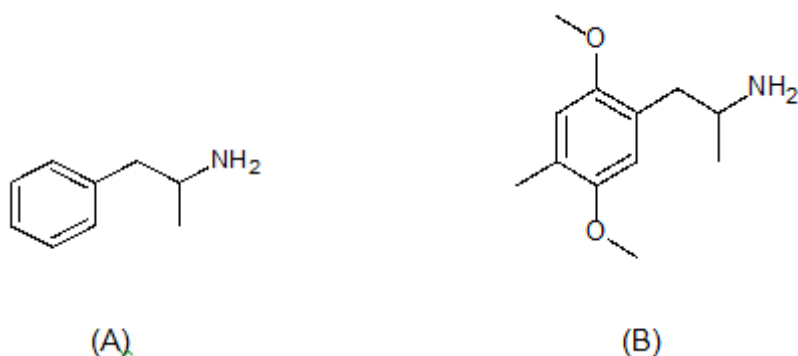


Figura 2. Estrutura química da anfetamina (A) e da 2,5-dimetoxi-4-metilanfetamina ou DOM (B)

A produção e comercialização de uma série de substâncias estruturalmente semelhantes ao DOM, da classe das fenetilaminas, receberam um grande impulso no mercado ilícito de drogas sintéticas, após a publicação do livro PIHKAL: A Chemical Love Story (acrônimo em inglês para ‘**P**henethylamines **I** **H**ave **K**nown **A**nd **L**oved) em 1991, pelo químico e farmacologista americano Alexander Theodore Shulgin. Em 1997, foi lançado o TIHKAL: The Continuation (acrônimo em inglês para ‘**T**ryptamines **I** **H**ave **K**nown **A**nd **L**oved) que relata a síntese de triptaminas. Em seus livros, Shulgin descreve de forma autobiográfica um estudo detalhado sobre as formas de obtenção em laboratório, ou seja, os métodos de síntese e os insumos e reagentes químicos necessários para a preparação dessas substâncias. Após a síntese e purificação do material desejado, ele e sua esposa Ann Shulgin, experimentavam os efeitos farmacológicos produzidos, ingerindo pequenas quantidades da droga sintetizada (em torno de 4 a 200 mg), e observavam o tempo de duração dos efeitos e as sensações percebidas. Essas percepções foram descritas de maneira pessoal, frequentemente de

forma positiva pelos autores, contribuindo diretamente para o consumo dessas substâncias por pessoas que buscavam tais experiências [33-35].

Como resultado do trabalho desenvolvido por Alexander Shulgin e colaboradores em pouco mais de trinta anos de pesquisas, 179 compostos derivados ou análogos da anfetamina e 55 derivados ou análogos da triptamina (Figura 3A), foram produzidos em seu laboratório particular em West Lafayette, Estados Unidos. Entretanto, nenhuma outra droga sintética substituiu a 3,4-metilenodioxi-metanfetamina ou MDMA (Figura 3B), como o 'entactógeno' favorito para milhares de usuários de *ecstasy*, ou seja, uma droga psicoativa capaz de produzir experiências de comunhão emocional entre as pessoas, conceito formulado pelo farmacologista americano David E. Nichols na década de 1980 [35,36]. O MDMA foi sintetizado pela primeira vez em 1912 e registrado em 1914, pelo químico alemão Anton Köllisch, nos laboratórios da indústria farmacêutica Merck em Darmstadt, Alemanha. O objetivo inicial era patentear rotas de síntese para a produção de substâncias hemostáticas (capazes de conter hemorragias) em substituição à síntese da hidrastinina (Figura 3C), um agente de coagulação produzido e patenteado pela concorrente Bayer [35,37].

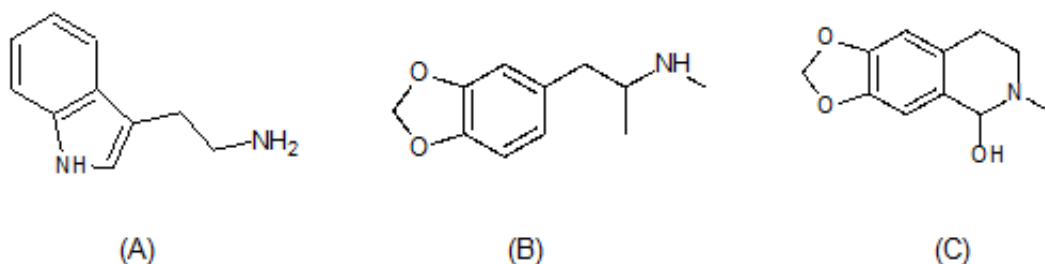


Figura 3. Estrutura química da triptamina (A), MDMA (B) e hidrastinina (C)

Após a descoberta inicial, o MDMA não foi estudado até 1927, quando o também alemão Max Oberlin realizou os primeiros testes farmacológicos conhecidos, considerando a similaridade estrutural dessa substância com a norefedrina (Figura 4). Em

1952, os primeiros testes toxicológicos foram conduzidos por Albert van Schoor, e posteriormente o MDMA foi estudado por outros químicos e farmacologistas que buscavam conhecer como produzi-lo e suas propriedades farmacológicas. Cabe ressaltar, que os primeiros estudos em humanos, sobre os efeitos psicoativos produzidos pelo MDMA, foram realizados por Shulgin somente em 1978 [34-37]. Dessa forma, nos anos seguintes aos primeiros estudos farmacológicos e toxicológicos realizados, muitos eventos ocorreram motivados por essas descobertas, como mostrado na Figura 5.

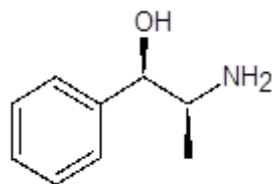


Figura 4. Estrutura química da norefedrina

A partir da década de 1990, dezenas de feniletilaminas e triptaminas foram produzidas em laboratórios clandestinos nos Estados Unidos, Europa e Ásia, usualmente na forma de comprimidos, contendo diferentes cores, texturas e estampas em suas faces. Por diversas vezes foram comercializados como *ecstasy*, através de redes criminosas, um termo que inicialmente se referia ao MDMA ou um de seus análogos (por exemplo, MDA e MDEA), mas que depois se tornou mais amplo com a presença de substâncias distintas [23-25, 35].

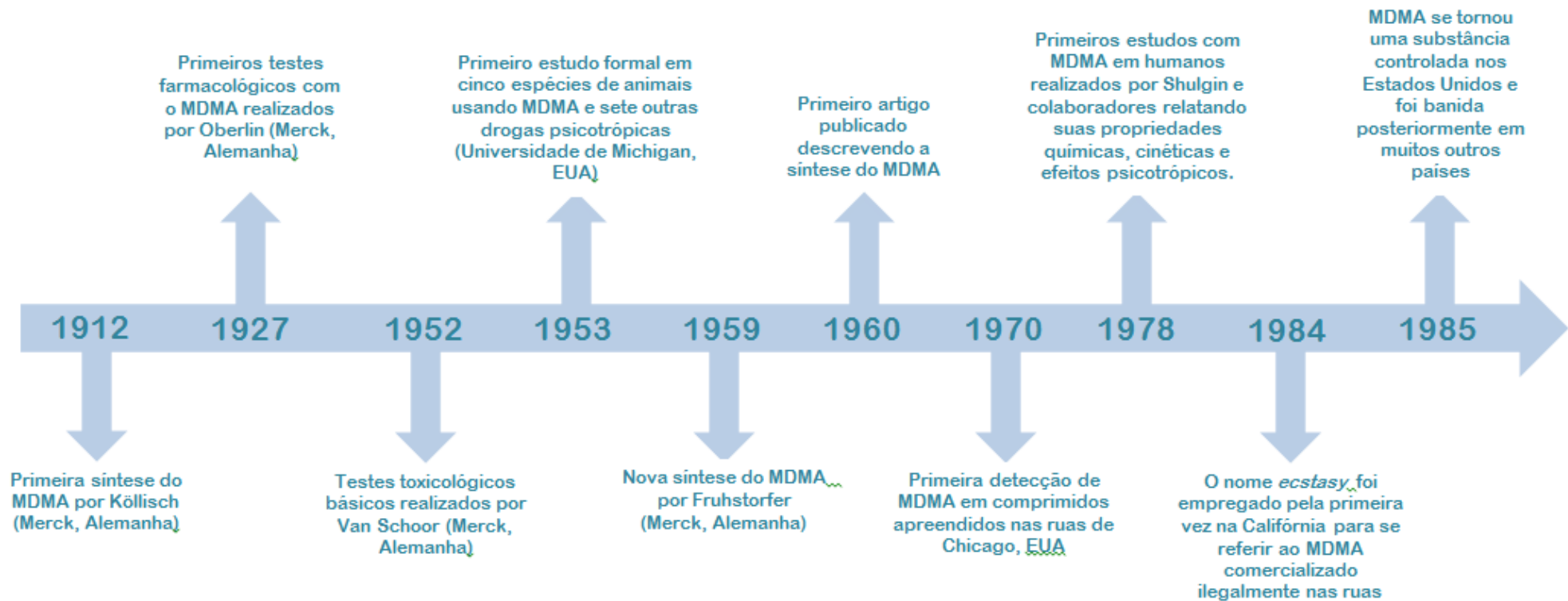


Figura 5. Eventos importantes relacionados com a história do MDMA [33-37]

## 2.2 Estimulantes do tipo anfetamina (ETA)

O termo genérico ‘estimulantes do tipo anfetamina’ (ETA) é comumente usado para se referir à família de drogas sintéticas ou naturais que são quimicamente semelhantes à anfetamina. Trata-se de substâncias como anfetamina, derivados como fenproporex e clobenzorex e substâncias encontradas no *ecstasy* como MDMA e MDA (Figura 6). Essas últimas são estruturalmente semelhantes à anfetamina, mas produzidas por um processo químico distinto [23-25].

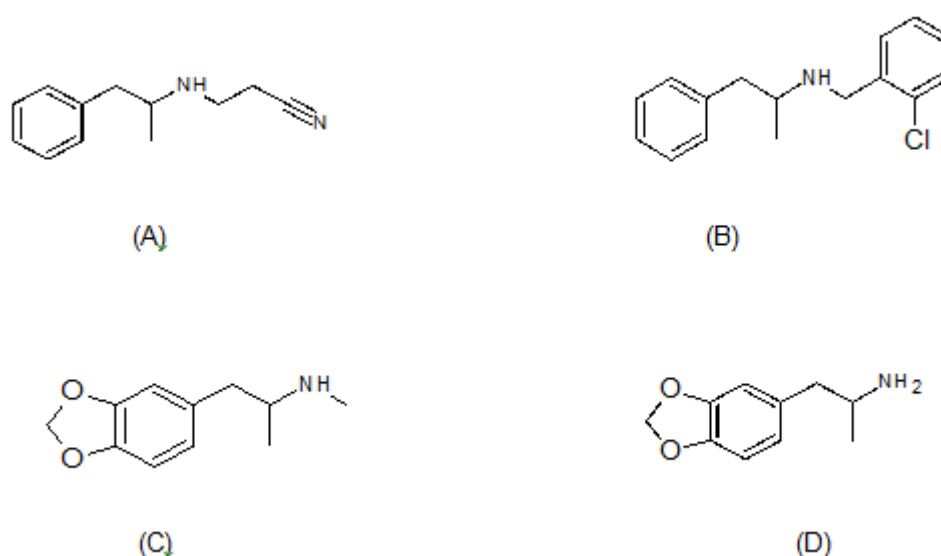


Figura 6. Estrutura química de estimulantes do tipo anfetamina: fenproporex (A), clobenzorex (B), MDMA (C) e MDA (D)

Depois da cannabis, os ETA formam a classe de drogas de abuso mais consumida em todo o mundo, com níveis de uso muitas vezes excedendo aqueles da heroína e cocaína em alguns países. De acordo com o relatório do Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime (UNODC), a prevalência global de apreensões de drogas no período de 2015 a 2016 foi de 16% para ETA. Esse percentual só foi menor do que a cannabis, que representou 53% das apreensões globais, como mostrado na Figura 7 [26-28].

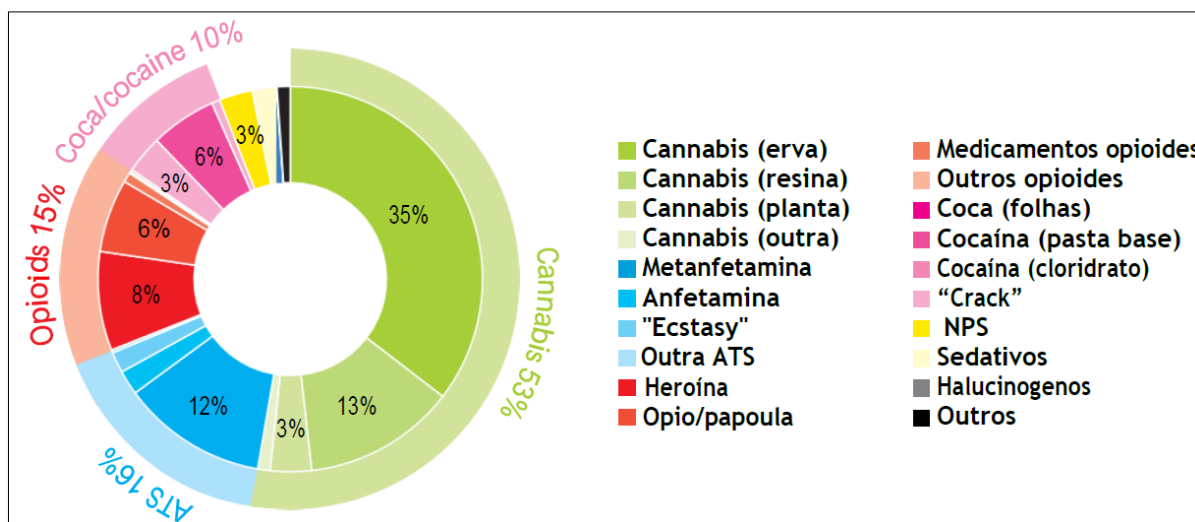


Figura 7. Distribuição do número global de apreensões de drogas no período de 2015–2016 [28]

Diante desses dados, estima-se que há cerca de 83 milhões de usuários de ETA em todo o mundo, incluindo derivados anfetamínicos e *ecstasy*. No Brasil, a estimativa é de 700 mil usuários, o que torna o país primeiro colocado no mercado ilícito de consumo na América Latina, de acordo com o UNODC [29].

Atualmente, materiais com formas de apresentação diferentes como comprimidos, pós e cristais contendo ETA, têm sido apreendidos pelas forças de segurança no Brasil e em outros países latino-americanos como Argentina e México. Entretanto, existe uma grande dificuldade na obtenção de informações precisas e atualizadas sobre a quantidade e principalmente a composição química. Dados sobre a produção e o tráfico na região ainda são muito limitados, não permitindo estimar com precisão o tamanho deste mercado no continente [22,29].

De acordo com relatórios do Observatório Europeu da Droga e da Toxicodpendência (EMCDDA) e UNODC, a composição dos comprimidos de *ecstasy* tem mudado nos últimos anos [22,30]. Apesar da prevalência de MDMA e análogos no total de apreensões no Brasil, outros ETA originalmente empregados como medicamentos, a exemplo de clobenzorex, fenproporex e efedrina, também têm sido

identificadas, conforme ilustra a Figura 8 a seguir, a qual mostra também o esqueleto estrutural comum para todas essas substâncias - a molécula da fenetilamina [11,31].



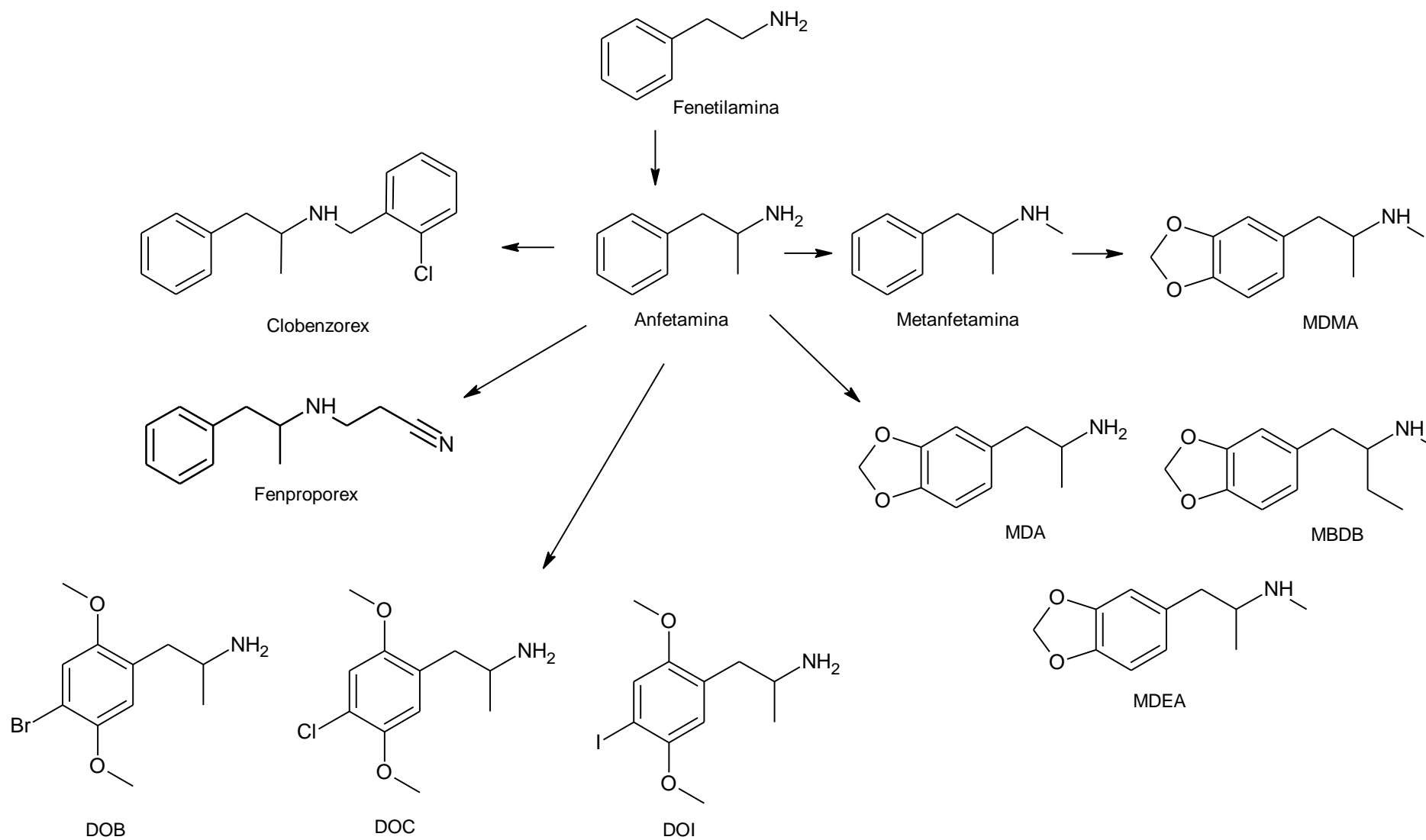


Figura 8. Derivados sintéticos relacionados estruturalmente com a anfetamina

## 2.2.1 Aspectos farmacológicos

O uso dessas substâncias como estimulantes, principalmente na forma de comprimidos, é facilitado pelas lacunas existentes na legislação considerando o caráter terapêutico de alguns desses compostos frente ao uso recreativo. Outros compostos secundários, frequentemente classificados como adulterantes, são comumente encontrados em comprimidos apreendidos, tais como, cafeína e lidocaína. Diante da variedade observada na composição e da natureza química dessas substâncias, acredita-se que os efeitos farmacológicos podem ser potencializados [11,25]. Os estimulantes do tipo anfetamina compreendem um grupo de substâncias que apresentam propriedades farmacológicas semelhantes. Atuam através da liberação de moléculas que agem como neurotransmissores no SNC, tais como, serotonina, noradrenalina e dopamina (Figura 9). Esses neurotransmissores chamados de monoaminas (MA) estão envolvidos no controle do humor, regulação da temperatura do corpo, sono e apetite [33-34].

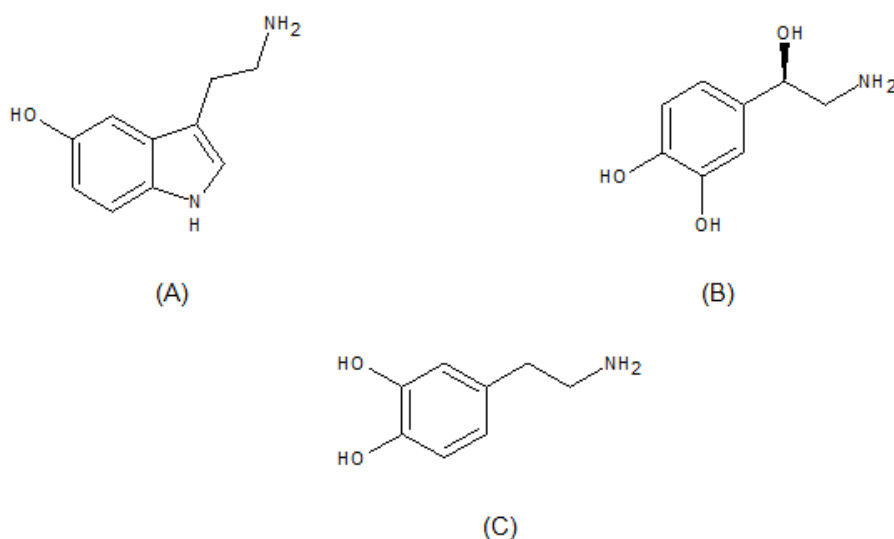


Figura 9. Estrutura química dos neurotransmissores serotonina (A), noradrenalina (B) e dopamina (C)

O mecanismo de ação farmacológica da anfetamina e de compostos relacionados ocorre com a ação agonista em transportadores de monoaminas (MA) na membrana celular e liberação na fenda sináptica. Além disso, as anfetaminas inibem enzimas como as monoaminoxidases A e B (MAO-A e B) e impedem a degradação de MA, levando a uma maior concentração destas na fenda sináptica [32]. O principal mecanismo de ação de MA é aquele relacionado à concentração de dopamina (DA) na fenda sináptica, ou seja, na junção entre neurônios. Porém, enquanto a anfetamina atua especialmente na liberação de dopamina, o MDMA atua principalmente na liberação de serotonina (5-HT) e na inibição da receptação por canais na membrana, levando aos chamados efeitos serotoninérgicos. Tais efeitos são caracterizados pelo aumento da pressão arterial, dilatação da pupila, agitação, alteração da consciência e alucinações. Portanto, as diferenças estruturais entre as anfetaminas podem levar a diferentes modos de ação em receptores específicos e, conseqüentemente, à produção de efeitos farmacológicos distintos [32-35]. A semelhança que existe entre moléculas do MDMA e MDA e a estrutura química da anfetamina, leva à produção de estímulos do sistema nervoso central e periférico, anorexia e aumento da temperatura corporal. Entretanto, devido à semelhança química entre o substituinte metilenodioxido desses compostos e os grupos metoxi da mescalina (Figura 10A), os componentes do *ecstasy* parecem ter maior atuação como alucinógenos [36,37].

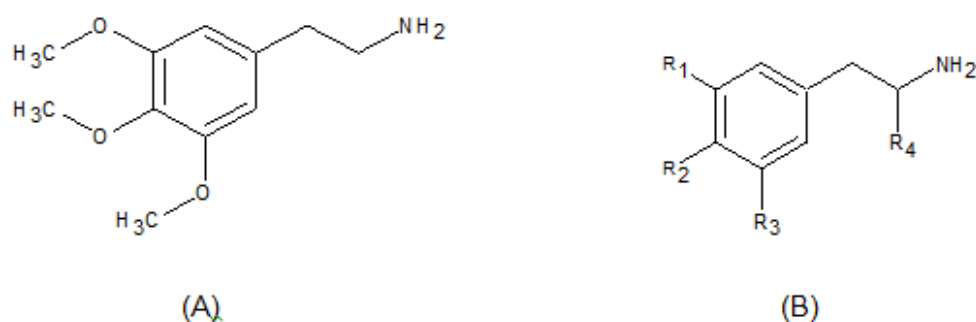


Figura 10. Estrutura química comum da mescalina (A), um alcaloide extraído do cacto peyote (*Lophophora williamsii*), e de derivados da anfetamina (B) [38]

## **2.3 Novas Substâncias Psicoativas (NSP)**

As novas substâncias psicoativas (NSP) representam uma ampla variedade de drogas que não são controladas pela ONU, através das Convenções de 1961 e 1971, mas que podem apresentar ameaças semelhantes às aquelas, para a saúde pública. Essa é uma definição amplamente aceita pela comunidade científica e que tem sido usada continuamente na literatura relacionada ao tema. É empregada de forma abrangente considerando as diversas classes químicas e farmacológicas de drogas sintéticas que surgiram no mercado ilícito nos últimos vinte anos [16,39].

O surgimento de NSP é um fenômeno global que tem afetado todas as regiões do mundo, alcançando mais de 120 países e territórios, que têm reportado o aparecimento dessas substâncias ao UNODC. Considerando o surgimento anual de novas substâncias no mercado global de drogas ilícitas, entre 2009 e 2019, a taxa de crescimento, relacionada ao surgimento de novas drogas, parece ter sido estabilizada com quase 950 substâncias reportadas até dezembro de 2019. Esse fenômeno é bastante dinâmico, sendo caracterizado pelo aparecimento e desaparecimento de substâncias novas, enquanto outras são mantidas no mercado ilícito desde o início do monitoramento feito pelo UNODC em 2009 [40].

No Brasil, somente em 2017, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) implementou um sistema de alerta capaz de receber informações detalhadas sobre o surgimento de NSP em diferentes estados, ou seja, vinte anos após a primeira iniciativa de agências europeias. Essa foi uma importante medida para estabelecer o perfil das drogas sintéticas comercializadas ilegalmente no país e direcionar as políticas públicas de saúde e segurança tão necessárias, diante desse grave problema enfrentado por nossa sociedade [41,42].

Desde o aparecimento das primeiras NSP em apreensões no Brasil, em meados dos anos 2000, a diversidade química dessas substâncias tem sido o principal desafio a ser enfrentado. Considerando a estrutura química, essas substâncias podem pertencer a grupos diversos, com maior ou menor prevalência, como catinonas sintéticas, feniletilaminas, piperazinas, substâncias do tipo fenciclidina, triptaminas, canabinóides sintéticos, análogos do fentanil e aminoindanos, entre outros (Figura 11). Essa classificação estrutural apresenta muitas vantagens, o que inclui a facilidade no desenvolvimento de métodos analíticos, capazes de identificar e caracterizar compostos de um determinado grupo [43-46]

Outro aspecto positivo para esse tipo de classificação, a partir da estrutura química, é a utilização de embasamento científico na formatação da legislação nacional que trata do controle de drogas. Dessa forma é possível controlar a proliferação de substâncias que pertencem a uma mesma classe química. Essa abordagem foi adotada inicialmente por países como Reino Unido, Estados Unidos e Canadá e, mais recentemente, pelo Brasil [5,6].

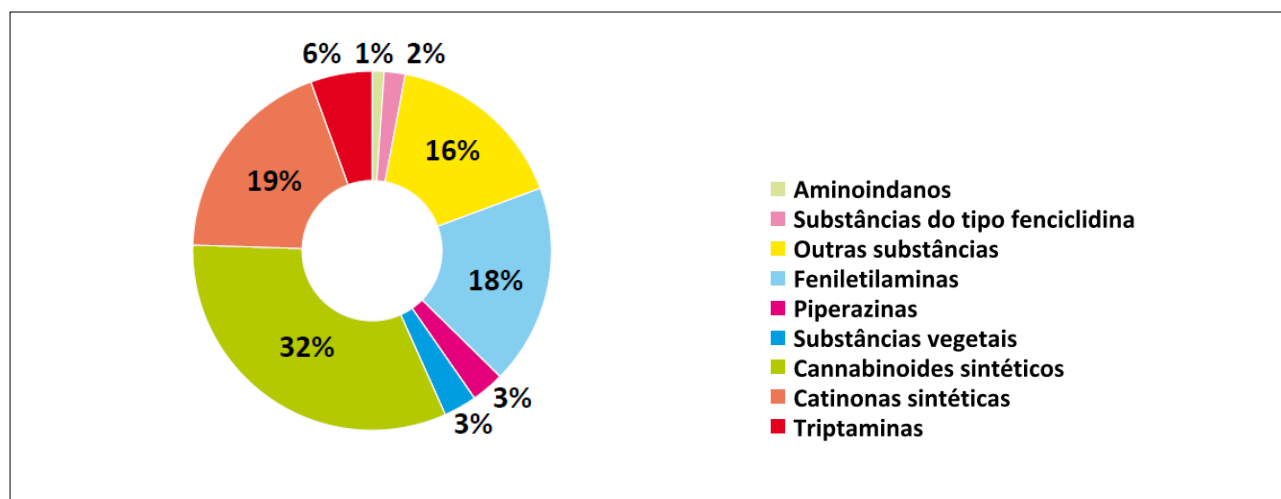


Figura 11. Proporção de NSP (n=950), por classes de substâncias, reportadas ao UNODC no período de 2009 a 2019. [40]

### 2.3.1 Catinonas sintéticas

A partir de 2008, um novo ciclo na produção e comércio ilícito de drogas sintéticas se inicia com os derivados da catinona (Figura 12), um alcalóide psicoestimulante encontrado nas folhas do arbusto *Khat* (*Catha edulis*), espécie vegetal endêmica de uma grande região que compreende a Península Arábica e o Chifre da África [21].

O hábito de mastigar as folhas do arbusto *Khat* e os efeitos psicoestimulantes, resultantes do seu consumo, são conhecidos na região da Península Arábica há centenas de anos. Durante séculos, as chamadas “sessões de *Khat*” têm desempenhado um papel fundamental nas tradições sociais e culturais entre muitas comunidades na Arábia Saudita e nos países do Leste Africano. O arbusto se tornou conhecido na Europa após a sua descoberta e catalogação, pelo botânico sueco Peter Forsskäl, no final do século XVIII.

Em meados do século XIX, os avanços em algumas áreas da química contribuíram para o isolamento dos constituintes dos extratos de muitos medicamentos de origem vegetal e, dessa forma, as atenções foram voltadas no sentido de identificar o princípio ativo do *Khat*. A identificação do alcaloide, inicialmente chamado de ‘*katin*’, como o principal composto psicoativo, ocorreu em 1887 através dos trabalhos realizados por Fluckiger e Gerock (Figura 13) [21,47].

Quase cem anos depois, em uma investigação realizada no Laboratório de Narcóticos das Nações Unidas, em Viena na Áustria, foram identificados três principais alcaloides nas folhas do *Khat*: catinona, catina e norefedrina, como mostrado na Figura 13. Durante décadas, os esforços de químicos e farmacologistas para identificar a estrutura da catinona, foram frustrados pela acentuada instabilidade dessa molécula, que é prevalente apenas no material vegetal fresco [21,48].

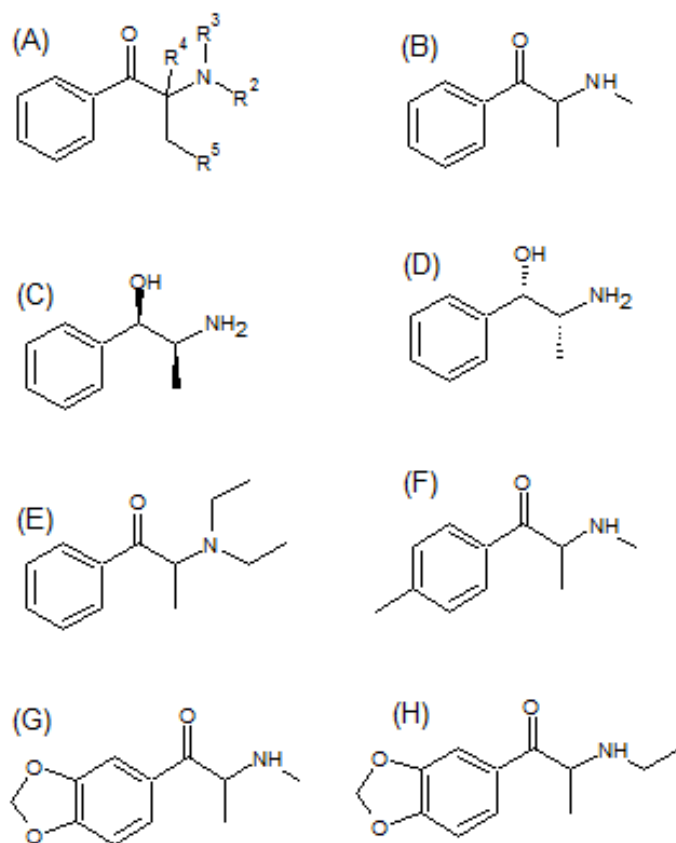


Figura 12. Esqueleto comum (A) para derivados da catinona (B). Estrutura química da norefedrina (C) e catina (D), substâncias encontradas nas folhas do arbusto Khat. Algumas catinonas sintéticas estruturalmente relacionadas: amfepramona (E), mefedrona (F), metilona (G) e etilona (H).

A estreita relação estrutural entre essas substâncias e a anfetamina e seus análogos levaram a um profundo interesse no desenvolvimento desses compostos para fins terapêuticos. Dessa forma, alguns fármacos desenvolvidos pela indústria apresentaram propriedades estimulantes, a exemplo da metcatinona, que foi comercializada como um antidepressivo na antiga União Soviética durante as décadas de 1930 e 1940 e posteriormente pela companhia farmacêutica americana Parke Davis, como um estimulante do SNC. Na década de 1950, a amfepramona começou a ser comercializada como anorexígeno e algumas décadas depois, em 1996, a metilona foi sintetizada e patenteada como um antidepressivo e como agente antiparkinsoniano. Entretanto, foram observados efeitos psicoestimulantes muito próximos daqueles

produzidos pelo MDMA, levando à suspensão da sua comercialização para fins terapêuticos [21,48-50].

A primeira geração de catinonas sintéticas comercializadas ilegalmente para fins recreacionais, incluiu a metilona que surgiu no mercado ilícito em meados dos anos 2000, sob o nome de “Explosion”. Foi identificada inicialmente na Holanda e Japão e um pouco mais tarde na Austrália e Nova Zelândia. A metilona foi uma das primeiras NSP vendidas na internet, o que a tornou acessível e prontamente disponível para compra. Dessa forma, intoxicações relacionadas ao consumo da metilona têm sido frequentemente relatadas e muitas outras catinonas sintéticas surgiram no mercado ilícito nos anos seguintes. A mefedrona foi difundida na internet em 2007, tornando-se disponível inicialmente em Israel. A sua produção naquele país foi interrompida em 2008, quando o governo israelense banuiu o uso e a comercialização, tendo como principal consequência negativa o aumento do consumo em outras partes do mundo como na Europa e Oceania [21,48]. As principais razões para o crescente interesse nos derivados da catinona são, principalmente, o baixo custo de produção, os efeitos psicoestimulantes similares àqueles produzidos por drogas clássicas (p.e. anfetamina e cocaína) e a disponibilidade para compra na internet, favorecida pelo seu “status legal” em muitos países [23,47]. Considerando a diversidade de compostos que surgiram no mercado ilícito nos últimos anos e o crescente número de apreensões no Brasil, as catinonas foram incluídas na Portaria 344/98 empregando critérios estruturais, com a publicação da RDC nº 175 de 15 de setembro de 2017 pela ANVISA. Essa classe de compostos é caracterizada por apresentar um esqueleto comum da anfetamina, com um grupo cetona no carbono  $\beta$ , sendo normalmente chamado de grupo beta-ceto ( $\beta$ k).

Dessa forma, compostos como metilona e etilona são também conhecidos pelos acrônimos  $\beta$ k-MDMA e  $\beta$ k-MDEA, respectivamente. A partir do esqueleto básico desse



alcaloide, vários análogos foram sintetizados nos últimos anos, com mais de 140 moléculas diferentes identificadas até o ano de 2016, sendo que todas elas apresentam algum grau de atividade no SNC [51-53].

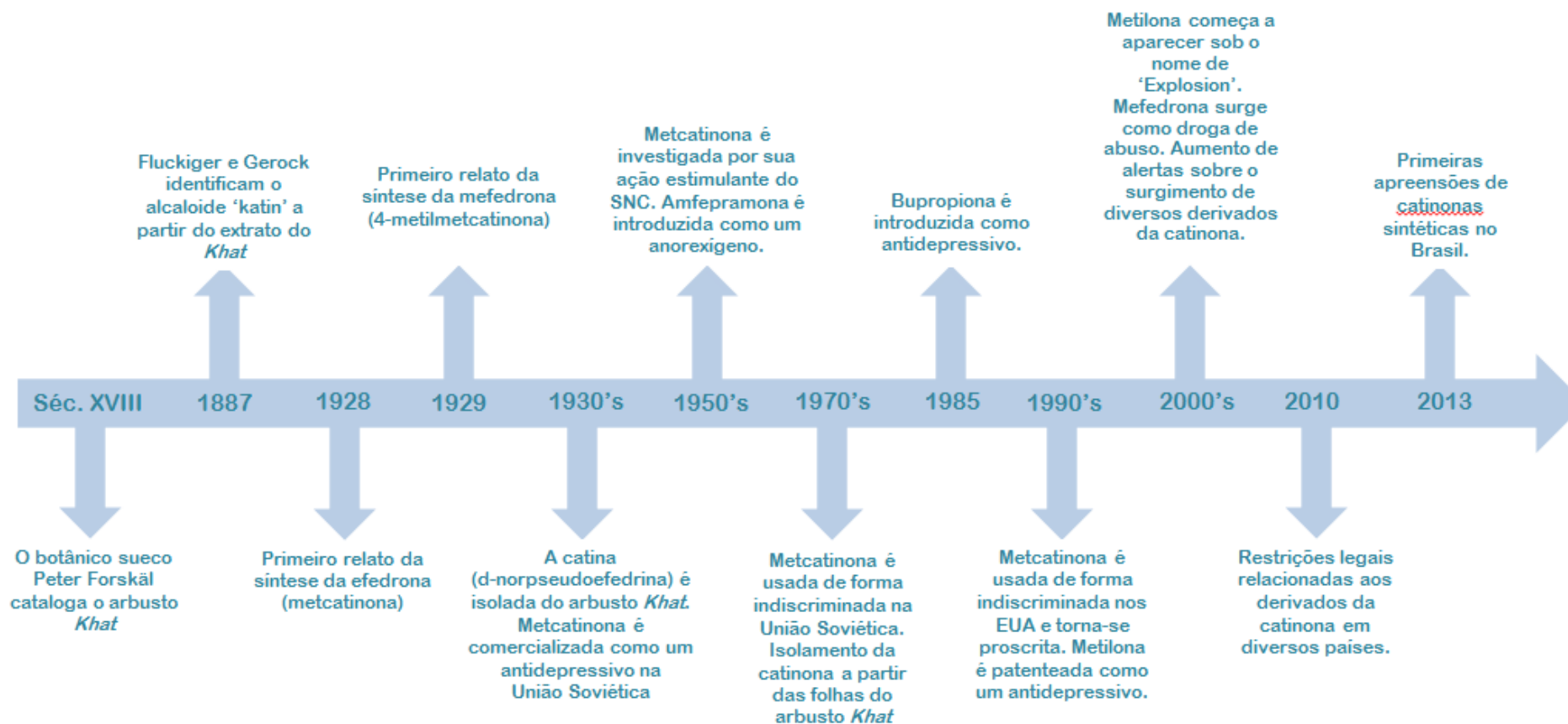


Figura 13. Eventos importantes associadas com o *Khat* e derivados da catinona [21,59]

### 2.3.2 Fenetilaminas

As fenetilaminas formam um grupo de substâncias que compartilham a estrutura básica da  $\beta$ -fenetilamina (Figura 14A), tais como, catecolaminas e moléculas da família 2C. Diferente do que ocorre com as catinonas e anfetaminas, o carbono  $\alpha$  não estará ligado obrigatoriamente a um átomo de carbono.

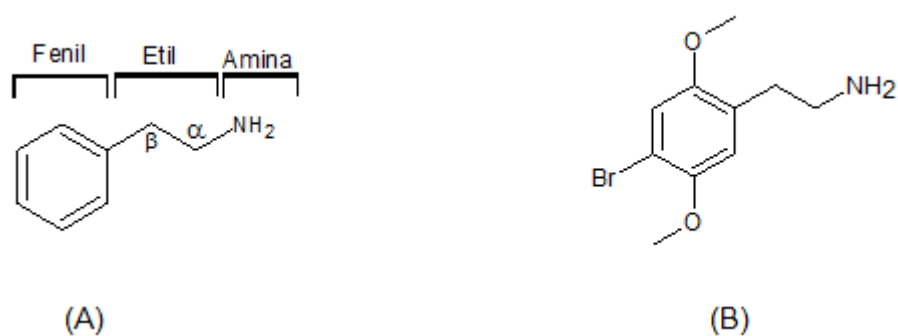


Figura 14. Estrutura básica da  $\beta$ -feniletilamina (A) e do 2C-B (B)

Drogas sintéticas do grupo das feniletilaminas foram produzidas pela primeira vez por Alexander Shulgin durante o seu trabalho de síntese, caracterização e estudo farmacológico de diversas substâncias psicoativas. Os análogos 2C-X, referem-se à estrutura química onde os carbonos de posição 2 e 5 no anel aromático estão ligados a grupos metoxi, enquanto o carbono 4 está ligado a diversos substituintes como halogênios e grupos alquila [54-56].

O 2C-B (2,5-dimetoxi-4-bromofenetilamina) (Figura 14B) foi o primeiro análogo a ser produzido e passou a ser comercializado nos anos 1980 como afrodisíaco na Holanda e Alemanha. No entanto, nos últimos anos, outras feniletilaminas começaram a aparecer no mercado ilícito, a exemplo do 2C-I (2,5-dimetoxi-4-iodofenetilamina) e 2C-E (2,5-dimetoxi-4-etilfenetilamina). Estudos farmacológicos da relação estrutura-atividade dos análogos 2C-X revelaram que a

natureza do substituinte na posição 4 do anel aromático, tem grande influência sobre a atividade alucinógena [57].

Outros derivados da  $\beta$ -fenetilamina, que produzem efeitos alucinógenos e apresentam grande prevalência em diversos países, inclusive no Brasil, são os compostos da família N-metoxibenzil-metoxifeniletamina ou NBOMe [10,58]. Essas moléculas foram descobertas em 2003, pelo químico alemão Ralf Heim, na Universidade Livre de Berlim. Os compostos da família NBOMe são análogos psicoativos N-metoxibenzil da família 2C-X (Figura 15), pertencentes à classe dos 'alucinógenos clássicos'. Essas drogas e outros alucinógenos agem como agonistas do receptor  $5\text{-HT}_{2A}$ , sendo aceito como mediador dos efeitos subjetivos e comportamentais dos alucinógenos [58,59].

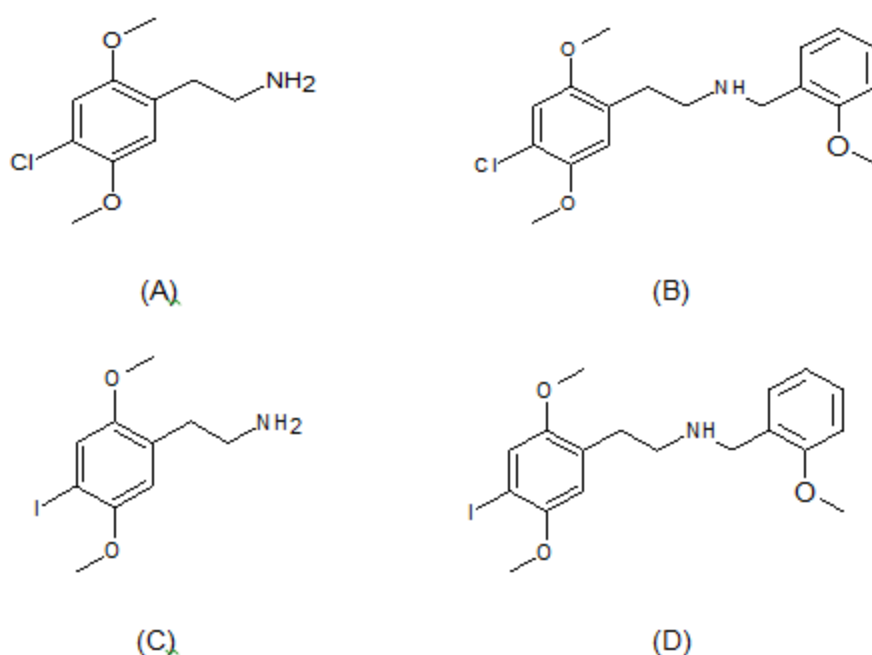


Figura 15. Comparação entre estruturas dos análogos 2C-X e NBOMe: (A) 2C-C, (B) 25C-NBOMe, (C) 2C-I, (D) 25I-NBOMe [73]

A adição do grupo N-metoxibenzil aos análogos 2C-X, que os tornam 'compostos NBOMe', aumenta significativamente a afinidade dos compostos ao receptor  $5\text{-HT}_{2A}$ . Devido à sua afinidade relativamente alta por esse receptor, os

compostos do grupo NBOMe produzem maiores respostas comportamentais em animais e requerem doses mais baixas para produzir efeitos subjetivos em humanos, em comparação com os seus homólogos 2C-X. Essa é a principal justificativa para que pequenas quantidades dessas drogas (em torno de microgramas) estejam presentes em selos semelhantes àqueles de LSD. Entretanto, assim como ocorre com o LSD, os compostos do grupo NBOMe são consumidos pela via sublingual, sendo esta uma via de rápida absorção, de modo que a simples ingestão de selos contendo essas drogas não produz os efeitos psicoativos esperados, de acordo com relatos de usuários [60-62].

### 2.3.4 Triptaminas

A triptamina é um alcaloide monoamínico relacionado estruturalmente com o aminoácido triptofano. A estrutura básica das triptaminas (Figura 16) é formada por um anel indólico, ou seja, uma estrutura condensada formada por um pirrol e um anel aromático, com a adição de uma cadeia lateral de dois carbonos.

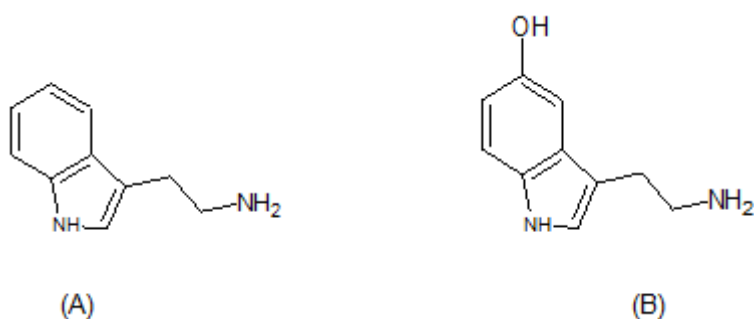


Figura 16. Estrutura química da triptamina (A) e da serotonina (B)

A serotonina (Figura 16B) é a principal triptamina natural, responsável por várias funções no SNC, tais como, sono, cognição, regulação da temperatura e comportamento. É possível observar a semelhança estrutural entre a serotonina e alguns dos seus derivados sintéticos estudados por Shulgin e colaboradores. Algumas triptaminas substituídas como 4-HO-MiPT e 5-MeO-MiPT (Figura 17) são derivados sintéticos encontrados em comprimidos e na forma de pós e cristais de aspecto puro [59,63].

Os efeitos alucinógenos produzidos por essas drogas, podem ser alcançados com a ingestão de pequenas quantidades em torno de 4 a 20 mg, por um período de 4 a 6 horas. Dessa forma, uma variedade de sensações como sedação, relaxamento, desconexão de movimentos, alteração do senso de tempo e distância, foram observados e relatados. Entretanto, é importante observar que algumas substâncias dessa classe não são ativas oralmente, mas apenas quando inaladas, fumadas ou injetadas. As principais razões para o uso de triptaminas como drogas de abuso incluem a curiosidade em testar um alucinógeno diferente, o fácil acesso a uma droga “legal”, o baixo custo de aquisição e o fato delas não serem detectadas em testes de triagem mais comuns [59,64].

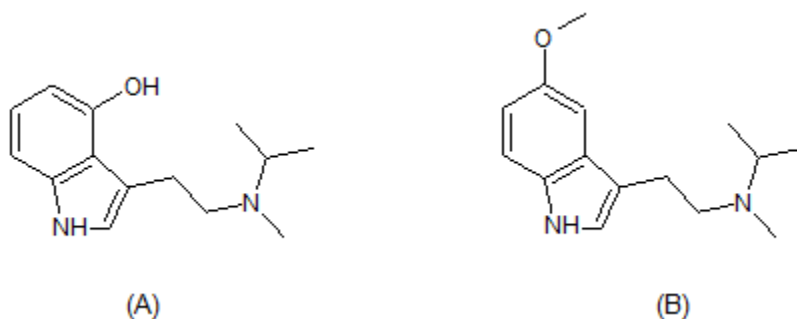


Figura 17. Algumas triptaminas sintéticas estudadas por Alexander Shulgin: 4-OH-MiPT (A) e 5-MeO-MiPT (B)

A N,N-dimetiltriptamina ou DMT é utilizada amplamente no Brasil, em rituais religiosos, a partir da bebida *ayahuasca*, sendo obtida através da extração do alcalóide presente em algumas espécies vegetais. No nordeste brasileiro, a principal fonte de obtenção é a casca da jurema-preta (*M. tenuiflora*). Além de ter origem natural e ser encontrada em algumas espécies vegetais na América do Sul, a DMT também tem sido utilizada como droga de abuso, na forma de comprimidos, pós e cristais [64,65].

### 2.3.5 Anestésicos dissociativos e opióides sintéticos

Apesar da importância da classificação de uma nova substância, a partir da sua estrutura química, muitas NSP não atendem aos critérios estruturais utilizados comumente. Dessa forma, de acordo com o UNODC, são classificadas como “outras substâncias”, a exemplo dos anestésicos dissociativos cetamina e difenidina e dos opióides sintéticos fentanil e U-47700, como mostrado na Figura 18 [61,66].

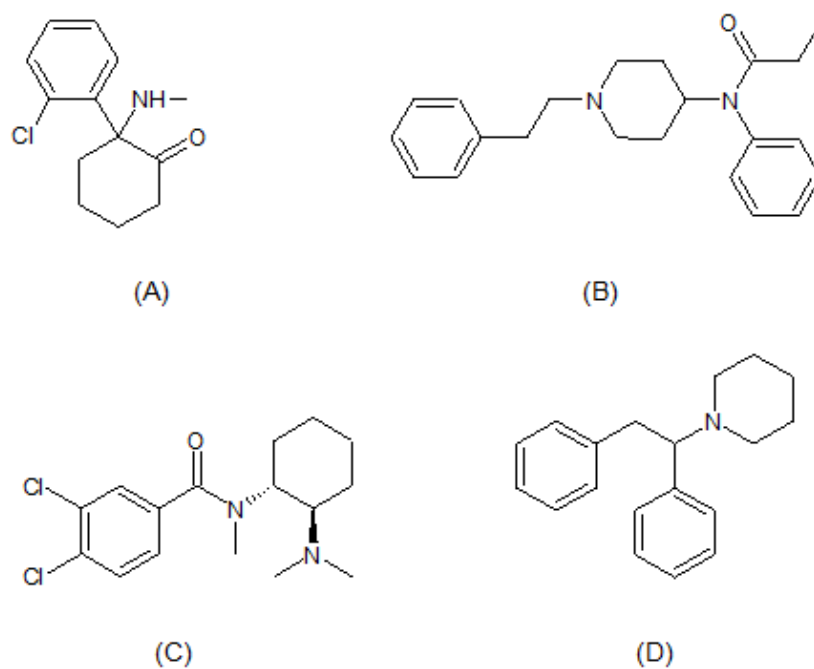


Figura 18. Estrutura química da cetamina (A), fentanil (B), U-47700 (C) e difenidina (D)

Apesar dessas substâncias não serem estruturalmente relacionadas, elas apresentam alguns efeitos psicoativos semelhantes e podem ser agrupadas a partir do seu perfil farmacológico. Sem dúvidas, esse é o principal desafio relacionado ao estudo de NSP, onde a variedade de estruturas químicas e os efeitos farmacológicos produzidos por essas drogas são muito diversos.

A cetamina é uma substância controlada em muitos países, inclusive no Brasil, sendo empregada como um anestésico na prática da medicina humana e veterinária desde a década de 1960. Nos últimos anos tem sido reconhecida como uma droga recreativa, sendo que usuários experimentam alucinações, paranoia, mudanças nas percepções sensoriais e efeitos dissociativos. Apesar da simplicidade de sua estrutura química, usuários de cetamina podem desenvolver dependência e tolerância [67].

O fentanil e seus derivados análogos, também conhecidos como “fentalogs”, são opióides que têm sido usados amplamente como droga de abuso e contribuído com uma grave crise de saúde pública nos Estados Unidos desde 2013 [68]. Deve-se ressaltar que, apesar da grande variedade de NSP no mercado ilícito no Brasil, as fenetilaminas e as catinonas sintéticas são as classes químicas de maior prevalência no nordeste brasileiro, considerando os estados da Bahia e Sergipe, onde foi realizado esse estudo.

Outras substâncias como triptaminas também foram encontradas, mas em menor quantidade, assim como não foi confirmada a detecção de cabinóides sintéticos nas amostras analisadas nesse estudo.



## 2.4 Principais características observadas nas drogas sintéticas apreendidas

Diversos parâmetros relacionados às drogas sintéticas devem ser levados em consideração, tais como: aspecto físico de comprimidos e selos apreendidos, como cores, formatos e estampas; pureza da droga; identificação de adulterantes e multicomponentes e a concentração dos compostos de interesse [15-16,53,69,70]. Algumas dessas características de materiais apreendidos podem ser observadas nas Figuras 19 a 21:



Figura 19. Comprimidos de ecstasy, com diversas cores e estampas, apreendidos no Estado de Sergipe em 2017

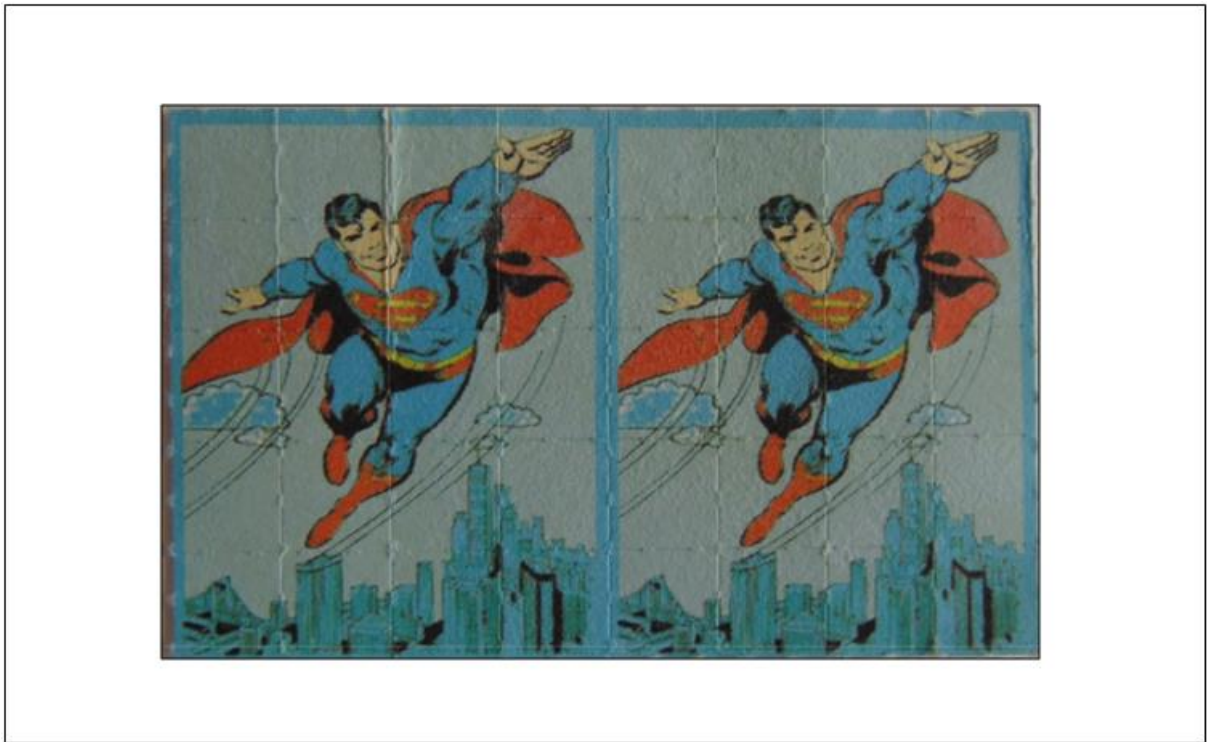


Figura 20. Selos de papel com dimensões de 7 mm x 7 mm em uma cartela contendo 40 selos formando a figura do “SUPERMAN” apreendidos no Estado de Sergipe em 2015

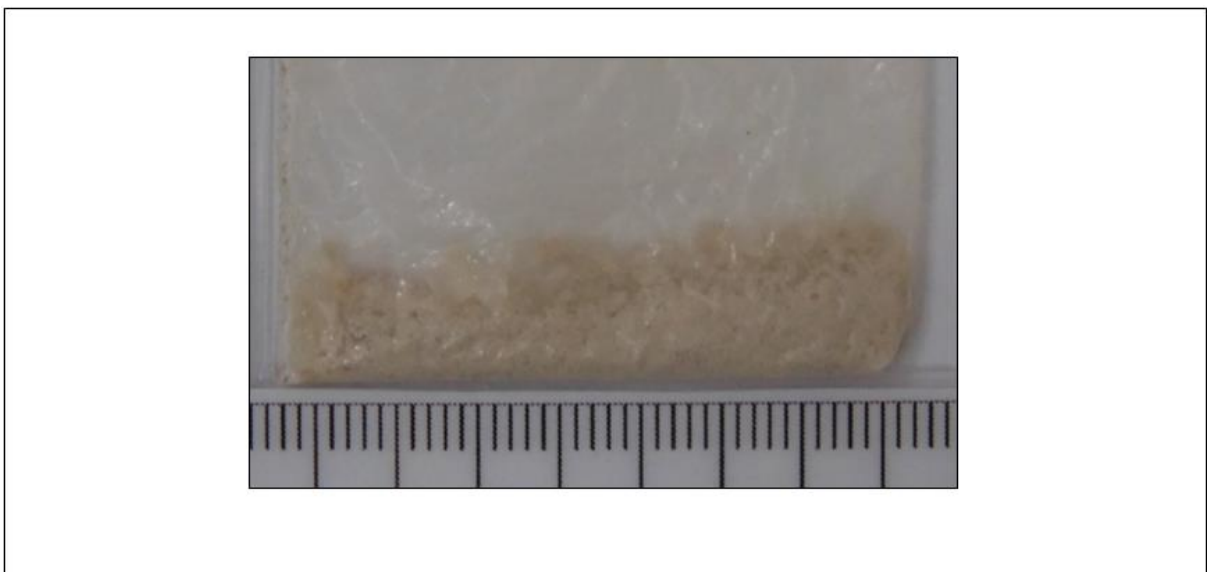


Figura 21. Cristais de cor castanha apreendidos no Estado de Sergipe em 2017

Em função da diversidade de formatos, cores e estampas e da variedade de substâncias presentes nesses materiais, uma possível correlação entre o aspecto físico da amostra e sua composição química é quase inexistente. Dessa forma, é necessário investigar com cautela a natureza das drogas sintéticas apreendidas, sem atribuir previamente a identificação de uma substância apenas pela forma de apresentação [11,68-70].

Ao longo dos últimos anos, foi possível perceber algumas mudanças no tipo e na concentração das substâncias presentes em comprimidos de *ecstasy*, por exemplo. Estudos recentes, realizados em diversos países da Europa, como Reino Unido, França, Bélgica, Portugal e Espanha, demonstraram desde a presença de NSP e adulterantes, no início da década de 2000, até o aumento na quantidade de MDMA e o seu ressurgimento no mercado ilícito no início da década de 2010 [31,71-73]. No Brasil ainda há poucos estudos que demonstram essa dinâmica em materiais apreendidos e analisados pelas polícias locais [11,41].

Paralelamente, o aspecto físico desses comprimidos também mudou. Inicialmente com formato arredondado e logotipos estampados em uma ou ambas as faces e, algum tempo depois, com formatos e contornos idênticos às estampas em suas faces, como mostrado na Figura 19. Todas essas mudanças visam atrair potenciais usuários em busca de novas experiências de consumo [70-72].

## **2.5 Métodos analíticos aplicados na caracterização de drogas sintéticas**

Na última década, novas drogas sintéticas têm surgido no mercado ilícito, onde são comercializadas diferentes formas de apresentação, como cristais, comprimidos semelhantes ao *ecstasy*, selos e em pó (Figuras 19 a 21). Essa tendência tem se apresentado como um desafio contínuo para Peritos Criminais e

pesquisadores, considerando a limitação dos métodos analíticos disponíveis em seus laboratórios, por diversas razões [74].

Métodos analíticos baseados em espectrometria de massas com fonte de ionização por elétrons (EI), como técnica primária de *screening* para identificação de drogas em materiais apreendidos e posterior quantificação, são amplamente utilizados [17,54]. Entretanto, ao empregar essa ferramenta, novas drogas podem não ser identificadas pela ausência de seus espectros de massas nas bibliotecas de referência, tendo em vista o surgimento recente dessas substâncias [74]. Todavia, é importante observar que essa técnica é amplamente utilizada em acoplamento à cromatografia em fase gasosa na maioria dos laboratórios forenses no Brasil [10]. Em um estudo realizado em 2012, com comprimidos de *ecstasy* apreendidos pela polícia do estado de São Paulo, foram analisadas amostras de 150 diferentes apreensões empregando GC-MS. Os resultados demonstraram a prevalência de MDMA em 44,7% das amostras analisadas, além da identificação de vinte outras substâncias psicoativas, como piperazinas, anfetaminas, fenobarbital e fenciclidina. Por outro lado, a concentração de alguns compostos como MDMA e cafeína, variou muito entre comprimidos de diferentes apreensões [11]. Outro estudo mais amplo, realizado na Espanha entre os anos de 2000 e 2014, apresentou resultados das análises de cerca de 6200 amostras de comprimidos e cristais, em que foi constatada a prevalência de MDMA em 63,8% dos comprimidos de *ecstasy*. Da mesma forma, outras substâncias como cafeína, piperazinas, anfetaminas e fenacetina, foram identificadas empregando GC-MS e bibliotecas dedicadas [71]. Diversos estudos têm sido realizados recentemente, com o objetivo de determinar o perfil químico de drogas sintéticas, contribuindo de forma significativa na compreensão da dinâmica do mercado ilícito de drogas (Tabela 1).

Tabela 1. Trabalhos mais recentes aplicados à identificação e quantificação de drogas sintéticas e adulterantes em comprimidos

Ano	Material analisado	Analitos	Técnicas analíticas	Validação	Conc. (mg/comp.)	Ref.
2015	Comprimido	MDMA, anfetamina, metanfetamina, cafeína, cetamina, lidocaína, fenproporex, clobenzorex	GC-MS	LD = 1 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ LQ = 5 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ Curva 5-100 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ $r > 0.99$ ; RSD < 10%; Exatidão > 78%;	MDMA 12-125 mg; anfetamina 3-25 mg; cafeína 9-274 mg; cetamina 18-131 mg; lidocaína 19-38 mg;	[11]
2016	Comprimido	MDMA, cafeína, anfetamina, lidocaína, metilona, metanfetamina, MDEA	GC-MS UV	N.I.	MDMA 5-310 mg	[71]
2017	Comprimido	MDMA	UPLC-QTOF-MS	N.I.	MDMA 69-279 mg	[72]
2018	Comprimido	MDMA	GC-FID qNMR	LD=3,4 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ LQ=11,2 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ Curva 20-900 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ ; $r^2 > 0.99$ ; RSD < 3%; Exatidão > 96%	MDMA 39-152 mg	[75]
2019	Comprimido	MDMA	GC-MS FTIR	N.I.	MDMA 52-235 mg	[73]
2019	Comprimido	MDMA, etilona, metilona, TFMPP, MDDMA, 2C-B, 2C-I, cafeína	UHPLC-UV, UHPLC-MS, qNMR	Curva 1,5-50 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ ; RSD < 5%	MDMA 160-165 mg; Cafeína 16-17 mg; Etilona 0.7-6.5 mg/10 mg; Metilona 0.5-2.3 mg/10 mg;	[77]
2019	Comprimido	MDMA	LC-MS/MS	Curva 0,5-100 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ ; $r^2 > 0.9984$ ; RSD < 3%; Imprecisão < 13%	MDMA 9-134 mg	[78]
2020	Comprimido	MDMA, MDA, metanfetamina, adulterantes	GC-MS, LC-DAD	Curva 0,0031-0,1 $\text{mg.mL}^{-1}$ ; $r^2 > 0.9998$ ; LD=0.0007 $\text{mg.mL}^{-1}$ LQ=0.0031 $\text{mg.mL}^{-1}$	MDMA 1.47 mg – 3.51 mg (10 mg)	[110]

A necessidade do uso de cromatografia em fase líquida ou gasosa acoplada à espectrometria de massas, na determinação desses compostos, é mandatória, considerando alguns aspectos peculiares das amostras analisadas. Quando se trata de drogas sintéticas apreendidas, a pureza das amostras de comprimidos, selos ou cristais é um fator crítico, sendo muito comum a presença de duas ou mais substâncias psicoativas ou de adulterantes, tornando importantes as técnicas de separação nesse tipo de análise [10,15,17,76]. Da mesma forma, quando se trata de amostras de material biológico, os compostos inalterados e seus produtos de biotransformação precisam ser separados, para que possam ser identificados e quantificados de forma adequada [79,80].

A cromatografia em fase gasosa (GC) e a cromatografia líquida (LC) são técnicas de separação bastante empregadas atualmente em acoplamentos com espectrometria de massas. Existem vantagens e desvantagens no uso desses acoplamentos, considerando principalmente a natureza dos compostos que serão analisados e o objetivo da análise. A aplicação de cromatografia em fase gasosa acoplada a espectrometria de massas (GC-MS) é bastante útil quando a proposta é identificar (utilizando extensas bibliotecas de espectros de massas) e quantificar, substâncias voláteis ou semi-voláteis e estáveis em temperaturas elevadas. Entretanto, quando o objetivo é quantificar substâncias termolábeis ou polares, a melhor escolha é o acoplamento LC-MS ou, no caso de concentrações muito baixas (por exemplo,  $\text{ng.mL}^{-1}$ ) ou em análises de matrizes complexas, LC-MS/MS. A espectrometria de massas sequencial ( $\text{MS}^n$ ) apresenta importantes vantagens como maior seletividade e sensibilidade, considerando a maior relação sinal-ruído (S/N) alcançada pelo espectrômetro de massas, tornando essa técnica ideal para análises quantitativas [81].

A espectrometria de massas sequencial ( $MS^n$ ) é uma técnica que pode ser concebida, basicamente, de duas formas: realizando fragmentações sucessivas no espaço, pelo acoplamento de analisadores fisicamente distintos (quadrupolo), ou realizando essas fragmentações no tempo empregando uma sequência apropriada de eventos em um analisador que funciona como uma armadilha de íons (ion trap) [81,82].

Entretanto, atualmente, o instrumento mais empregado nessa abordagem utiliza analisadores do tipo quadrupolo. A configuração QqQ indica que o espectrômetro de massas possui três quadrupolos, onde o segundo (indicado por 'q') funciona como uma célula de colisão, onde ocorrem as reações de fragmentação. Essa estratégia tem sido amplamente utilizada no desenvolvimento de novos métodos analíticos para determinação de diversas substâncias de interesse toxicológico, em drogas apreendidas ou em matrizes biológicas, incluindo NSP e ETA. Nesse contexto, a utilização de LC-MS/MS, empregando monitoramento de reação múltipla (MRM), tem como principais vantagens a maior seletividade e sensibilidade. [79-82, 99-102]. A Tabela 2, a seguir, apresenta estudos realizados na última década, com o objetivo de determinar catinonas e anfetaminas em material biológico, onde as principais técnicas de separação utilizadas têm sido a cromatografia em fase gasosa e cromatografia líquida, acopladas a espectrometria de massas (GC-MS, GC-MS/MS e LC-MS/MS). Com o surgimento rápido de novas drogas sintéticas, estudos mais abrangentes foram realizados empregando GC-MS na determinação de vários compostos, em sangue e urina [84-86,88]. Por outro lado, importantes fatores relacionados às análises em laboratórios forenses, tais como preparo de amostras mais simplificado, maior seletividade, sensibilidade e menor tempo de análise, têm levado ao uso mais amplo de LC-MS/MS, tornando essa ferramenta cada vez mais indispensável na rotina

analítica [83,87]. Dessa forma, estudos recentes passaram a empregar essa técnica na determinação de ETA e NSP em material biológico. Quando comparamos as duas técnicas, é possível estabelecer vantagens e desvantagens, quanto ao seu uso, considerando alguns aspectos importantes como custo, habilidade do analista e fluxo de trabalho no laboratório. As análises de drogas em materiais apreendidos podem ser favorecidas quando se utiliza GC-MS como ferramenta analítica para triagem e identificação, principalmente pela disponibilidade e uso de bibliotecas de espectros de massas comerciais ou gratuitas atualizadas. O custo de manutenção e aquisição desse equipamento é relativamente mais baixo e as habilidades necessárias para sua operação podem ser adquiridas em pouco tempo. Entretanto, quando utilizada na determinação de drogas sintéticas em material biológico, em concentrações tão baixas como na faixa de traços ( $\text{ng.mL}^{-1}$ ), torna-se necessário empregar procedimentos de preparo de amostras adequados. Isso requer etapas de *clean-up* e pré-concentração dos analitos de interesse, sendo essas etapas determinantes para uma análise ser bem sucedida. Por outro lado, a disponibilidade de um sistema de LC-MS/MS no laboratório traz como principais vantagens a possibilidade de análise de compostos de alto ponto de ebulição e/ou termicamente instáveis, bem como maiores seletividade e sensibilidade, através do emprego do monitoramento de reação múltipla (MRM), conjugado ao menor tempo de análise e de preparo das amostras. Em contrapartida, esse tipo de instrumento requer analistas com maior habilidade e conhecimento de instrumentação analítica, bem como disponibilidade de recursos para a sua manutenção. Sem dúvidas, esses são importantes fatores que devem ser considerados no cálculo da relação custo/benefício.



Tabela 2. Trabalhos recentes e respectivos métodos analíticos aplicados na determinação de anfetaminas e catinonas sintéticas em material biológico

Ano	Matriz	Analitos	Extração	Técnicas analíticas	Validação	Concentração (ng.mL <sup>-1</sup> )	Ref.
2014	Sangue urina	MDMA, MDA, MDEA, MBDB, anfetamina, metanfetamina, efedrina, cetamina, catinona	SPE	UPLC-MS/MS	LQ = 0.1 ng.mL <sup>-1</sup> Curva 0.1-50 ng.mL <sup>-1</sup> ; r <sup>2</sup> > 0.99; RSD < 15%	Anfetamina 3700; Metanfetamina 300; MDA 5700;	[83]
2015	Sangue urina	MDMA, MDA, metanfetamina, anfetamina	LLE	GC-MS	LD = 5 ng.mL <sup>-1</sup> LQ = 20 ng.mL <sup>-1</sup> Curva 20-25000 ng.mL <sup>-1</sup> ; r > 0.997; RSD < 12.1%	Anfetamina 320; Metanfetamina 2390;	[84]
2018	Sangue urina	MDMA, MDA, metilona, etilona, anfetamina, metanfetamina, MDEA, MBDB, mefedrona, cetamina	DLLME	GC-MS	LD = 2 ng.mL <sup>-1</sup> LQ = 5 ng.mL <sup>-1</sup> Curva 5-1000 ng.mL <sup>-1</sup> ; r <sup>2</sup> > 0.99; RSD < 22%	MDMA 1650; MDA 280; Cetamina 800;	[85]
2018	Sangue urina	MDMA, MDEA, MDA, anfetamina, metanfetamina, fentermina	LLE	GC-MS/MS	LD = 0,2 ng.mL <sup>-1</sup> LQ = 0,6 ng.mL <sup>-1</sup> Curva 1-500 ng.mL <sup>-1</sup> ; r > 0,98; CV < 20%	MDMA 452 MDA 6.12 Anfetamina 572	[86]
2019	Sangue	MDMA, MDA, anfetamina, metanfetamina, canabinóides sintéticos	SLE	UPLC-MS/MS	LD = 1,5 ng.mL <sup>-1</sup> LQ = 3 ng.mL <sup>-1</sup> Curva 3-300 ng.mL <sup>-1</sup> ; r <sup>2</sup> > 0,99; CV < 20%	N.I.	[87]
2020	Sangue	MDMA, MDEA, MDA, anfetamina, metanfetamina, metilona pentilona, pentedrona, N-etilpentilona	LLE	GC-MS/MS	LD = 0.1 ng.mL <sup>-1</sup> LQ = 1 ng.mL <sup>-1</sup> Curva 1-250 ng.mL <sup>-1</sup> ; r > 0,99; CV < 20%	MDMA 611 Anfetamina 17.8-450 N-etilpentilona 1.32 Pentilona < LQ	[88]
2016	Sangue	69 NSP, 5 amfetaminas	LLE	LC-MS/MS	LD = 0,1 ng.mL <sup>-1</sup> LQ = 1 ng.mL <sup>-1</sup> Curva 1-100 ng.mL <sup>-1</sup> ; r <sup>2</sup> > 0.9900;	Mefedrona 1097,3; metanfetamina 887,7; MDA 204,2; MDMA 1971,5;	[110]
2018	Urina	13 anfetaminas e NSP	LLE	GC-MS	LD = 0,4 ng.mL <sup>-1</sup> LQ = 2 ng.mL <sup>-1</sup> Curva 2-1000 ng.mL <sup>-1</sup> ; r <sup>2</sup> > 0,9963;	MDA 16,6; MDMA 444,8; Metanfetamina 105,7-621,2;	[111]

O surgimento e a disseminação de novas drogas sintéticas em todos os continentes nas duas últimas décadas, se tornou um problema global de saúde e de segurança pública. Se por um lado, o conhecimento sobre a identidade de novas drogas é imprescindível para a investigação policial, de outra forma, a natureza química e farmacológica dessas drogas é um aspecto de grande importância, frente aos efeitos nocivos que podem provocar nas pessoas. O uso de padrões analíticos torna-se indispensável nas duas situações: identificação inequívoca de drogas apreendidas com a possível responsabilização penal pelo crime de tráfico de drogas e identificação inequívoca e quantificação da droga presente em uma amostra biológica, de modo a atestar uma possível intoxicação.

Entretanto, a aquisição de padrões analíticos de drogas de abuso e de substâncias controladas é um verdadeiro desafio que perdura há anos no Brasil. As dificuldades aparecem desde a existência de fornecedores, com licenças válidas junto aos órgãos de controle, até a disponibilidade de padrões que possam ser fornecidos por um preço acessível no mercado nacional. Quando não há a disponibilidade de padrões analíticos, a identificação ou a elucidação estrutural de novas drogas apreendidas requer o uso de duas ou mais técnicas espectrométricas em combinação. O emprego de ressonância magnética nuclear (NMR), tem se tornado indispensável na identificação e confirmação da estrutura química de drogas sintéticas clássicas e de NSP e na determinação da pureza dessas substâncias sem o uso de materiais de referência, especialmente quando essa técnica é usada em conjunto com a espectroscopia de infravermelho (FTIR) e a espectrometria de massas de alta resolução e exatidão (HRMS) [17,43-45,89].

Em um estudo amplo realizado por pesquisadores da Universidade de Toronto, no Canadá, foram identificadas 28 fenetilaminas e 43 triptaminas sintéticas

e benzofuranos, em materiais comercializados na internet. Esses materiais foram vendidos, na forma de pós e cristais, como produtos químicos para pesquisa (*research chemicals*). Foram realizados experimentos monodimensionais de  $^1\text{H}$  (1D-NMR), empregando espectrômetros de alto campo (500 a 700 MHz), tornando possível a aquisição de sinais bem resolvidos e valores de deslocamentos químicos compatíveis com aqueles já estabelecidos na literatura [90,91]. Com o objetivo de contribuir para o estudo de NSP, pesquisadores portugueses realizaram a síntese, caracterização e avaliação da toxicidade de 21 catinonas. As estruturas químicas foram identificadas através de experimentos monodimensionais de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  [92]. Alguns estudos bastante promissores foram realizados com o uso de técnicas de preparo de amostras mais simplificadas. O uso de solvente comercial não deuterado (No-D), com o objetivo de identificar drogas clássicas e NSP em comprimidos apreendidos e a análise direta de selos e comprimidos pulverizados demonstraram excelentes resultados [53,93]. Através de uma abordagem que se aproxima bastante dos procedimentos de análise utilizados nos laboratórios forenses no Brasil, pesquisadores franceses identificaram 33 novas substâncias psicoativas em materiais apreendidos. O estudo foi realizado em 41 amostras de pós, empregando GC-MS com bibliotecas de espectros de massas atualizadas e experimentos monodimensionais de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , para confirmação da estrutura química [94]. Os estudos mais recentes publicados, empregando essa importante ferramenta analítica, são relacionados na Tabela 3.

Tabela 3. Trabalhos recentes aplicados na identificação de drogas sintéticas em materiais apreendidos empregando NMR.

Ano	Material analisado	Analitos	Preparo de amostra	Técnicas analíticas	Experimentos (RMN)	Ref.
2014	Comprimidos	MDMA, metilona, cocaína, cafeína, lidocaína	Dissolução em solvente comercial não deuterado	NMR	$1D\ ^1H$ No-Deuterium	[93]
2015	Pós, cristais	28 fenetilaminas	Dissolução em solvente deuterado (DMSO-d6)	NMR	$1D\ ^1H$	[91]
2016	Comprimidos selos	Metilona, mefedrona, DOB, 25B-NBOMe	Pulverização do material sólido	NMR	$1D\ ^1H$ HR-MAS	[53]
2016	Pós, cristais, comprimidos	catinonas sintéticas, canabinóides sintéticos, triptaminas	Dissolução em solvente deuterado ( $CD_3OD$ , $CDCl_3$ )	GC-MS, HRMS, NMR	$1D\ ^1H$	[109]
2018	Cristais	21 catinonas sintéticas	Dissolução em solvente deuterado (DMSO-d6)	NMR	$1D\ ^1H$ $1D\ ^{13}C$	[92]
2018	Pós, cristais	43 triptaminas sintéticas e benzofuranos	Dissolução em solvente deuterado (DMSO-d6)	NMR	$1D\ ^1H$	[90]
2018	Comprimido	4-CMA	Dissolução em solvente deuterado ( $CDCl_3$ )	GC-MS, NMR, LC-DAD	$1D\ ^1H$	[107]
2019	Pós, comprimidos	Catinonas, anfetaminas, drogas clássicas, adulterantes	Dissolução em solvente deuterado (DMSO-d6)	GC-MS NMR	$1D\ ^1H$	[106]
2019	Pós	MDMA, 4-FA, 2C-B, 2C-E, DMT, 5-MeO-MiPT, U-47700, DOC, 25I-NBOMe	Dissolução em solvente deuterado ( $CD_3OD$ );	GC-MS, GC-QTOF-MS, NMR	$1D\ ^1H$ $1D\ ^{13}C$	[94]
2020	Pós	MDDBBP	Dissolução em solvente deuterado ( $CDCl_3$ )	GC-MS, FTIR, HRMS, NMR	$1D\ ^1H$ $1D\ ^{13}C$ DEPT, COSY, HSQC	[108]

### **3. Materiais e métodos**

---

### 3.1 Materiais e reagentes

Metanol e acetonitrila grau HPLC (Merck, Darmstadt, Alemanha); água ultrapura foi obtida a partir de um sistema purificação Gehaka MS2000 (São Paulo, Brasil); ácido fórmico grau LC-MS (Merck, Darmstadt, Alemanha); ácido trifluoroacético (Sigma-Aldrich, Round Rock, USA); formiato de amônio grau analítico (Neon, Suzano, Brasil); metanol deuterado (metanol-d<sub>4</sub>, 99.8% D com 1% TMS) e óxido de deutério (D<sub>2</sub>O 99.99% D) (Sigma-Aldrich, Round Rock, USA); balões volumétricos de 10 mL (Uniglas, São Paulo, Brasil); micropipetas com volume variável (1-10 µL, 10-100 µL e 100-1000 µL) (Brand, Wertheim, Alemanha) e balança semi-micro analítica modelo AUW220d (Shimadzu, Kyoto, Japão).

### 3.2 Padrões analíticos e soluções

Um total de 15 analitos e 2 padrões internos deuterados (IS) foram obtidos de várias fontes. Os padrões analíticos certificados de MDA (1 mg.mL<sup>-1</sup>) e deuterados de MDMA-d<sub>5</sub> e anfetamina-d<sub>6</sub> (100 µg.mL<sup>-1</sup>) foram adquiridos da LGC (Luckenwalde, Germany) em ampolas de 1 mL; anfetamina, metanfetamina, MDEA e MBDB foram adquiridos da Lipomed AG (Arlesheim, Suíça) e lidocaína e cafeína foram adquiridas da Sigma-Aldrich (Round Rock, USA), todos na forma de pó; difenilamina e fenproporex foram adquiridos da Merck (Darmstadt, Alemanha) e Galena Química (Campinas, Brasil), respectivamente. Os demais padrões foram obtidos a partir da caracterização de amostras de cristais, apreendidas pelas polícias locais, como descrito na seção 4.2.3. A pureza foi determinada empregando ressonância magnética nuclear quantitativa (qNMR), em cooperação com o Instituto Nacional de Criminalística da Polícia Federal, obtendo-se os teores para metilona (98,4%), etilona (87,3%), n-etilpentilona (96,1%), MDMA (90,7%) e clobenzorex

(86,0%). Soluções estoque na concentração de  $1 \text{ mg.mL}^{-1}$  foram obtidas por meio da dissolução dos respectivos padrões sólidos em metanol. As soluções de trabalho foram obtidas através da diluição da solução estoque com metanol, conforme necessário. Todas as soluções dos padrões analíticos utilizados nesse estudo foram armazenadas em freezer a  $-20^{\circ}\text{C}$ .

### **3.3 Amostras de drogas sintéticas**

As amostras de drogas sintéticas utilizadas neste estudo foram apreendidas pelas polícias locais, em 17 cidades, nos estados da Bahia e Sergipe. Esses materiais foram enviados ao Departamento de Polícia Técnica da Bahia e à Coordenadoria-Geral de Perícias de Sergipe para realização de exames periciais entre os anos de 2014 e 2019. Na Bahia, as apreensões ocorreram em 16 cidades de todas as regiões do estado, incluindo a capital, Salvador. Em Sergipe, considerando a sua menor extensão territorial e densidade populacional, foram consideradas as apreensões que ocorreram apenas em Aracaju, cidade mais populosa e capital daquele estado. As Figuras 22 e 23 indicam os locais de apreensão das drogas estudadas, nos estados da Bahia e Sergipe, respectivamente.

A seleção das amostras levou em consideração a quantidade de material disponível para realização de exames periciais de rotina e as análises complementares para identificação e quantificação das drogas e adulterantes presentes. Selos de papel, semelhantes àqueles de LSD (Figura 20), foram selecionados a partir de análises preliminares por GC-MS, a partir da pureza adequada para realizar a extração, ou seja, a presença de uma única substância de interesse.

Amostras de pós e cristais (Figura 21) seguiram o mesmo critério, apresentando como ponto positivo o alto grau de pureza da maioria dos materiais apreendidos. Essa característica favoreceu, por exemplo, o uso de pequenas frações na produção de materiais de referência e sua aplicação no desenvolvimento de métodos analíticos e nas análises periciais de rotina [18]. Comprimidos de *ecstasy* (Figura 19) representam o tipo de droga sintética comercializada em maior quantidade no mercado ilícito, além de apresentar maior variedade de formatos, cores e substâncias ativas na sua composição. Por essa razão, foram selecionados para os procedimentos de análise quantitativa nesse estudo. Da mesma forma, comprimidos de *Nobésio*, normalmente consumidos como estimulantes nas estradas brasileiras, foram selecionados para análise. A Tabela 4 relaciona as informações sobre as drogas apreendidas ao longo do período de 2014 a 2019 e selecionadas para análise nesse estudo.

É importante destacar que a manipulação das amostras de drogas apreendidas e todas as análises apresentadas nesse estudo, foram realizadas nos laboratórios forenses do Departamento de Polícia Técnica da Bahia e da Coordenadoria-Geral de Perícias de Sergipe, com exceção das análises empregando NMR, que foram realizadas na Universidade de Brasília e na Universidade Federal da Bahia, sob a supervisão de Peritos, considerando a indisponibilidade dessa técnica analítica nos laboratórios forenses do Brasil.



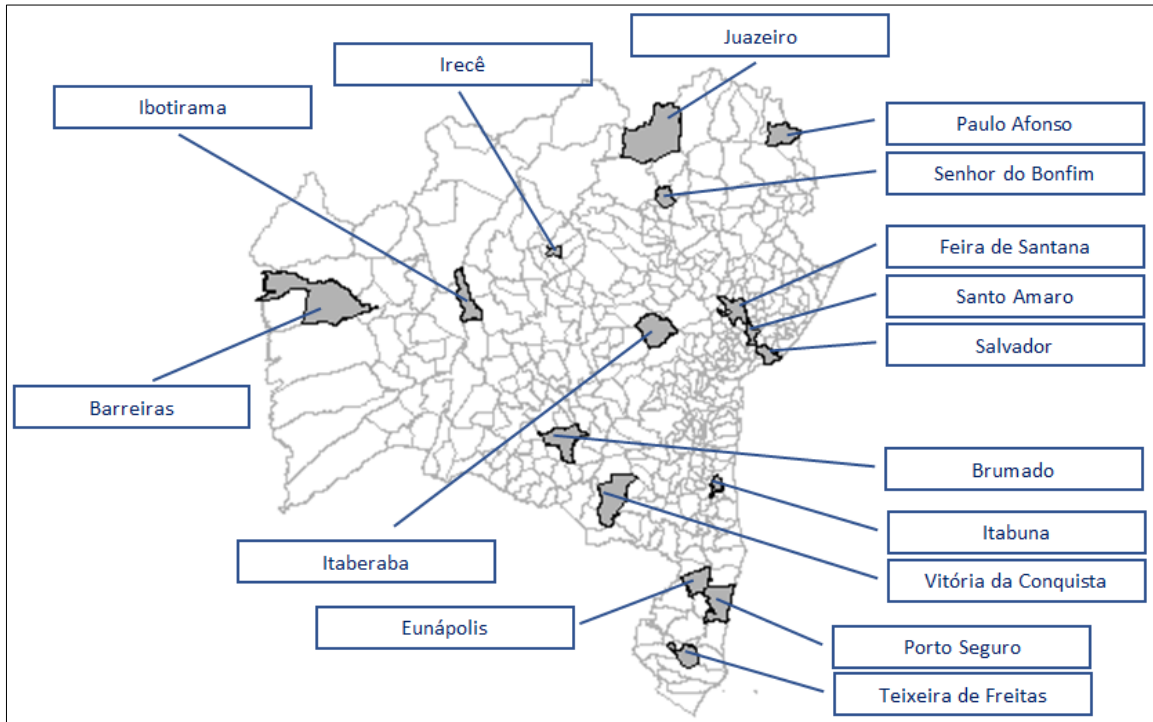


Figura 22. Mapa do estado da Bahia indicando as cidades onde as apreensões de drogas sintéticas foram realizadas [97]

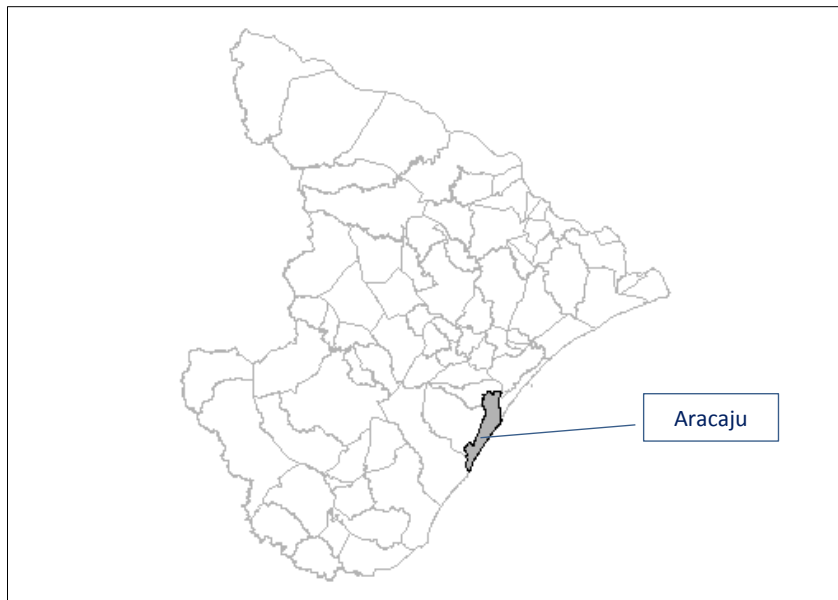


Figura 23. Mapa do estado de Sergipe indicando a cidade onde as apreensões de drogas sintéticas foram realizadas [97]

Tabela 4. Cidades dos estados da Bahia e Sergipe onde as apreensões foram realizadas no período de 2014 a 2019

UF	Município	Sigla	Número de amostras selecionadas (por cidade)				
			Comprimidos ( <i>ecstasy</i> )	Comprimidos ( <i>Nobésio</i> )	pó	cristais	selos
BA	Salvador	SSA	39	02	03	06	08
SE	Aracaju	AJU	40	04	-	02	01
BA	Feira de Santana	FSA	05	02	-	-	-
BA	Vitória da Conquista	VCA	-	19	-	-	-
BA	Juazeiro	JUA	-	03	-	-	-
BA	Itabuna	ITA	01	01	-	-	-
BA	Teixeira de Freitas	TXF	01	02	-	-	-
BA	Barreiras	BAR	-	02	-	-	-
BA	Porto Seguro	PSG	12	23	-	-	-
BA	Paulo Afonso	PAF	-	02	-	-	-
BA	Eunápolis	EUN	-	03	-	-	-
BA	Senhor do Bonfim	SRB	-	08	-	-	-
BA	Irecê	IRC	-	17	-	-	-
BA	Brumado	BRU	02	04	-	-	-
BA	Itaberaba	ITB	-	05	-	-	-
BA	Santo Amaro	STA	-	01	-	-	-
BA	Ibotirama	IBO	-	04	-	-	-
<b>TOTAL</b>			<b>101</b>	<b>102</b>	<b>03</b>	<b>08</b>	<b>09</b>

### **3.4 Amostras de sangue *post-mortem***

Amostras de sangue *post-mortem* foram selecionadas a partir de cinquenta casos em que o histórico do fato foi sugestivo para o uso de drogas e fármacos em diferentes circunstâncias, tais como intoxicação exógena, suicídio, violência sexual e acidentes de trânsito. Essas amostras foram coletadas durante necropsias realizadas no Instituto Médico Legal Dr. Augusto Leite (IMLAL), em Aracaju, no período de janeiro de 2019 a maio de 2020. As amostras foram mantidas em congelamento a -20°C, desde a coleta até o momento da análise (em média 3 meses), considerando a natureza do material biológico e a estabilidade dos analitos. Em estudos realizados com amostras de sangue, preservadas nessa temperatura, ficou demonstrado que diversas substâncias de interesse toxicológico se mantiveram estáveis mesmo após um longo período de congelamento [98,99].

### **3.5 Identificação e determinação de estimulantes do tipo anfetamina (ATS) e novas substâncias psicoativas (NSP) em amostras de drogas apreendidas e em amostras de sangue *post-mortem***

#### **3.5.1 Análise qualitativa de selos, pós, comprimidos e cristais**

##### **i. Preparo de amostras**

A extração em selos de papel, semelhantes àqueles de LSD, foi realizada colocando 3 ou 4 selos (1 cm x 1cm) em um frasco de vidro tipo 'penicilina' e adicionando 500 µL de metanol. O frasco foi tampado e levado ao ultrassom por 15 min. O extrato metanólico foi retirado e transferido para outro frasco de vidro, previamente pesado, e levado para secar em fluxo de nitrogênio, repetindo-se esse procedimento, com a adição de metanol e secagem, até a obtenção de ao menos 20,0 mg do extrato seco para que as análises por NMR pudessem ser realizadas. O

preparo de amostras de comprimidos seguiu um procedimento idêntico, mas com a pulverização de um comprimido inteiro para realizar o procedimento de extração. O comprimido foi pulverizado utilizando almofariz e pistilo de vidro, de modo a obter o material homogêneo, com a pesagem de cerca de 100 mg do material pulverizado em um frasco de vidro. A extração com metanol e ultrassom e a pesagem do extrato seco para análise por NMR foram realizadas de maneira idêntica àquela feita para os selos. Amostras de pós e cristais foram pesadas e, aproximadamente 15 mg do material previamente identificado por GC-MS, foi dissolvido em água deuterada ( $D_2O$ ) e levado ao tubo de vidro de 5 mm de diâmetro para análise. Extratos obtidos de selos e comprimidos (cerca de 20 mg de amostra), previamente identificados por GC-MS, foram dissolvidos em metanol deuterado ( $CD_3OD$ ) e levados ao tubo de vidro de 5 mm de diâmetro para análise. O procedimento de preparo dos extratos foi o mesmo empregado nas análises de triagem por GC-MS.

## **ii. Análises por ressonância magnética nuclear (NMR)**

Os espectros de ressonância magnética nuclear, monodimensionais de  $^1H$  e  $^{13}C$  (1D-NMR), foram adquiridos empregando dois equipamentos distintos. As análises das amostras de cristais, visando a identificação e determinação da pureza para uso do material como padrão, foram realizadas em um espectrômetro Bruker Avance III 600 NMR (Bremen, Germany), operado a 14.1 T (600 MHz para  $^1H$ , 150 MHz para  $^{13}C$ ) que encontra-se em operação na Central Analítica do Instituto de Química da Universidade de Brasília (UnB), sob a coordenação da Professora Aline Lima de Oliveira. Os deslocamentos químicos para os espectros de  $^1H$  e  $^{13}C$  foram referenciados empregando o pico residual de  $D_2O$  (Sigma-Aldrich)

em  $\delta$ 4.81 ppm e o pico de TMS em  $\delta$ 0.00 ppm. O procedimento de quantificação, através da técnica qNMR, utilizou ácido maléico com pureza de 99,99% (Sigma-Aldrich, Brasil) como padrão interno, com a integração do sinal do singlete em  $\delta$ 6.4 ppm. Os sinais de  $^1\text{H}$  escolhidos para cada analito levaram em consideração a baixa multiplicidade, em uma região relativamente livre de sobreposições no espectro, de modo a reduzir a possibilidade de interferências [75].

As demais amostras foram analisadas em um espectrômetro Varian INOVA 500 NMR (Santa Clara, USA) operando a 11.7 T (500 MHz para  $^1\text{H}$ , 125 MHz para  $^{13}\text{C}$ ) em operação no Instituto de Química da Universidade Federal da Bahia, nas instalações do Laboratório Baiano de Ressonância Magnética Nuclear (LABAREMN/UFBA), sob a coordenação da Professora Elisangela Fabiana Boffo. Os deslocamentos químicos para os espectros de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram referenciados empregando o pico residual de  $\text{CD}_3\text{OD}$  (Sigma-Aldrich, Brasil) em  $\delta$ 3.21 ppm e  $\delta$ 49.15 ppm e o pico de TMS em  $\delta$ 0.00 ppm.

### **iii. Análises por GC-MS**

As análises por GC-MS foram realizadas em um cromatógrafo a gás Agilent 7890A (Santa Barbara, USA) acoplado a um espectrômetro de massas Agilent 5975C (Santa Barbara, USA). O sistema automatizado de injeção de amostras CTC CombiPAL (CTC Analytics AG, Switzerland), acoplado ao cromatógrafo, foi utilizado na introdução das amostras no injetor. Utilizou-se uma coluna capilar Agilent J&W HP-5ms Ultra Inert (5%-fenil-metil-polisiloxano) 15 m x 0.25 mm x 0.25  $\mu\text{m}$ . A temperatura do forno foi mantida inicialmente em 100°C (2 min), aquecido em seguida a uma taxa de 20°C/min até 200°C e mantendo a 200°C por 1 minuto, sendo o tempo total da corrida de 13 minutos. O injetor e a linha de transferência foram mantidos a 280°C. Hélio foi utilizado como gás de arraste com vazão de 1

mL/min e a porta de injeção foi ajustada no modo *split* (1:20), de modo a ajustar a quantidade de amostra transferida para a coluna cromatográfica. O espectrômetro de massas foi operado utilizando uma fonte de ionização por elétrons (EI), com energia de emissão ajustada em 70 eV, empregando um analisador de massas do tipo quadrupolo simples. A fonte de íons e o quadrupolo foram ajustados em 230°C e 150°C, respectivamente. A faixa de massa/carga ( $m/z$ ) dos íons fragmentos analisados foi ajustada em  $m/z$  40-450. Com o objetivo de confirmar os espectros de massas adquiridos, foram utilizadas as bibliotecas: NIST/EPA/NIH (NIST 2017), Scientific Working Group for the Analysis of Seized Drugs (SWGDRUG 3.8), Cayman Spectral Library (CSL), Mass Spectra of Designer Drugs (Wiley-VCH, 2016) e Mass Spectral Library of Drugs, Poisons, Pesticides, Pollutants and Their Metabolites (MPW 5<sup>th</sup> edition 2016), todas contendo espectros de drogas sintéticas clássicas, novas substâncias psicoativas, adulterantes e substâncias de interesse toxicológico. Todas as análises foram adquiridas e processadas usando os softwares MassHunter (Agilent, Santa Barbara, USA) e AMDIS versão 2.7 (NIST, Maryland, USA)

#### **iv. Análises por espectroscopia no infravermelho (FTIR)**

Foi utilizado um espectrômetro de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR) Agilent Cary 630 (Agilent Technologies, Santa Clara, USA), com sistema de amostragem por Reflexão Total Atenuada (ATR). As amostras foram levadas diretamente a uma janela de seleneto de zinco (ZnSe) para aquisição de espectros na região de 4000 – 650  $\text{cm}^{-1}$ . Os espectros de infravermelho foram adquiridos com a média de 64 scans e a resolução espectral foi ajustada em 4  $\text{cm}^{-1}$ . Os espectros foram processados com auxílio do software MicroLab PC (Agilent, Santa Clara, USA).

### 3.5.2 Análise quantitativa de comprimidos de *ecstasy* e de *Nobésio*

#### i. Preparo de amostras

O método de preparo de amostras, para a determinação de estimulantes do tipo anfetamina, catinonas sintéticas e adulterantes em comprimidos, foi adaptado a partir da metodologia desenvolvida por Togni et al. [11]. Comprimidos foram pulverizados com o uso de almofariz e pistilo, sendo que 10,0 ( $\pm$  0,5) mg foram pesados diretamente em balões volumétricos de 10 mL. Após a pesagem foram adicionados aproximadamente 8,0 mL de metanol e 1,0 mL de solução de padrão interno (DFA 1 mg.mL<sup>-1</sup> em metanol). O balão foi levado ao ultrassom por 5 min e aferido até o volume final de 10,0 mL.

Após agitação manual, com a inversão suave do balão volumétrico, a solução foi centrifugada a 14.000 rpm por 10 min e um volume de 100  $\mu$ L da solução foi adicionado a um frasco de vidro contendo 900  $\mu$ L de metanol e homogeneizado em vortex. Em seguida 1,0  $\mu$ L da solução foi injetado no GC-MS.

#### ii. Análises por GC-MS

A determinação dos compostos de interesse por GC-MS foi realizada empregando o mesmo método analítico descrito na seção 3.5.1, item iii, mas utilizando o modo SIM (*selected ion monitoring*) para a quantificação dos analitos nesses materiais. A Tabela 5 a seguir apresenta os valores de tempo de retenção (min) e os íons selecionados (SIM) para todos os compostos estudados e também para o padrão interno (IS). [100-104].

Tabela 5. Ordem de eluição, tempos de retenção e íons selecionados para a análise por GC-MS de 7 estimulantes do tipo anfetamina, 3 catinonas sintéticas e 2 adulterantes em comprimidos apreendidos

Nome	Abreviação	Tr (min)	(m/z)*
Anfetamina	AMP	1,93	65, <u>91</u> , 120
Metanfetamina	MET	2,45	<u>58</u> , 65, 91
3,4-metilenedioxi-anfetamina	MDA	6,04	77, 135, <u>136</u>
3,4-metilenedioxi-metanfetamina	MDMA	6,71	<u>58</u> , 77, 135
Fenproporex	FEN	7,25	56, 91, <u>97</u>
3,4-metilenedioxi-etilanfetamina	MDEA	7,59	<u>72</u> , 77, 135
Difenilamina	DFA (IS)	7,71	84, <u>169</u> , 170
Metilona	$\beta$ k-MDMA	8,72	<u>58</u> , 121, 149
Etilona	$\beta$ k-MDEA	9,34	<u>72</u> , 121, 149
Cafeína	CAF	10,15	109, 165, <u>194</u>
Lidocaína	LID	10,67	<u>86</u> , 120, 234
N-etilpentilona	NEP	10,81	<u>100</u> , 121, 149
Clobenzorex	CBZ	11,45	91, <u>125</u> , 168

\* Íon quantificador está sublinhado



### iii. Validação do método analítico

O método foi validado de acordo com as diretrizes do Guidance for the Validation of Analytical Methodology and Calibration of Equipment used for Testing of Illicit Drugs in Seized Materials and Biological Specimens publicado pelo UNODC e baseado no trabalho desenvolvido por Togni et al. [11,105]. Os parâmetros de validação avaliados foram linearidade, faixa de trabalho, seletividade, limite de detecção (LD), limite de quantificação (LQ), exatidão e precisão intradia e interdia.

#### Linearidade e faixa de trabalho

A linearidade foi avaliada pela construção de curvas de calibração, em cinco dias distintos, com seis pontos (1, 5, 10, 20, 50 e 100  $\mu\text{g mL}^{-1}$ ) e com 10  $\mu\text{g mL}^{-1}$  de DFA (difenilamina) como padrão interno. Os resultados foram ajustados usando o modelo de regressão linear ponderada de mínimos quadrados para todos os compostos, e a linearidade aceitável foi alcançada quando o coeficiente de correlação ( $r$ ) foi maior que 0,99. A faixa de trabalho de 1 a 100  $\mu\text{g.mL}^{-1}$  foi selecionada, considerando trabalhos já realizados na determinação de substâncias psicoativas em comprimidos de *ecstasy*, observando-se a pequena quantidade de amostra necessária (10 mg) para esse procedimento.

#### Sensibilidade

O limite de quantificação (LQ) foi assumido como a menor concentração da curva de calibração para cada analito considerando um desvio padrão relativo aceitável (RSD  $\pm 20\%$ ) da concentração nominal, sendo fixado em 1  $\mu\text{g.mL}^{-1}$  para todas as substâncias incluídas no método. O limite de detecção (LD) foi calculado

considerando a menor concentração obtida com a relação ao sinal-ruído ( $S/N > 3$ ) para todos os analitos.

### Seletividade

A seletividade do método foi avaliada através de um estudo de interferência de substâncias comumente encontradas em amostras de drogas apreendidas e fármacos analisados em laboratório. Dessa forma, para avaliar interferências de algumas dessas substâncias no método, foi preparada uma mistura de drogas de abuso comuns e fármacos (cocaína, cetamina, diazepam, flunitrazepam, alprazolam, prazepam, midazolam e fenobarbital) na concentração de  $50 \mu\text{g.mL}^{-1}$ , e analisada a seguir.

### Precisão e exatidão

A precisão intradia foi avaliada a partir da análise de seis replicatas de cada substância de interesse, preparadas a partir do padrão analítico, no mesmo dia. Por outro lado, a precisão interdia foi avaliada durante três dias seguidos, a partir da análise de três replicatas de cada substância de interesse. O desvio padrão relativo entre as replicatas deve ser aceitável para o método ( $RSD \pm 20\%$ ). Para avaliar a exatidão do método, foram preparados, de forma independente dos níveis das curvas de calibração, controles em três níveis de concentração (baixo, médio e alto) em triplicatas. A exatidão foi expressa como um percentual da diferença entre o valor médio dos controles e a concentração nominal, considerando o erro aceitável para os três níveis ( $\pm 20\%$ ).

### **3.5.3 Caracterização física dos comprimidos de *Nobésio***

As medidas físicas de espessura e diâmetro dos comprimidos foram tomadas utilizando-se um micrômetro externo Zaas 0-25 mm (resolução de 0,01 mm), enquanto para as medidas de massa, foi utilizada uma balança semi-micro analítica Shimadzu AUW220D (0,01 mg). Os dados das medidas foram descritos na forma de histogramas, sendo utilizados como variáveis nesse estudo e tratados com estatística multivariada. Foram empregadas nessa etapa a análise de componentes principais (PCA) e a análise de agrupamentos hierárquicos (HCA) com auxílio do software XLSTAT (versão 2020.4.1, Addinsoft®).

### **3.5.4 Análise de sangue *post-mortem***

#### **i. Preparo de amostras**

As amostras de sangue, recebidas no laboratório para realização de análises toxicológicas, foram armazenadas a -20°C até o momento da extração. Em relação às amostras de sangue livres de drogas ou fármacos, utilizadas na etapa de validação do método, estas foram submetidas ao procedimento de triagem para drogas, medicamentos e metabólitos por LC-MS/MS, conforme procedimento de rotina do laboratório, e nenhuma das substâncias aqui estudadas foram detectadas. Para cada amostra um volume de 250 µL foi adicionado em um microtubo de 2 mL, juntamente com 25 µL da solução do padrão interno, a fim de atingir a concentração final de 100 ng.mL<sup>-1</sup> para AMP-d6 e MDMA-d5. Acetonitrila contendo 0,1% de ácido trifluoroacético (TFA) e previamente armazenada em freezer a -20°C, foi adicionada (1 mL) à solução no microtubo e este foi então suavemente invertido por 1 min e agitado em vórtex por 2 min para homogeneizar o conteúdo. As amostras foram então centrifugadas por 10 min a 14.000 rpm, em uma centrífuga refrigerada a 24°C,

após o qual 1000  $\mu\text{L}$  da camada superior foi removida, filtrada através de uma membrana de PTFE de 0,22  $\mu\text{m}$ , transferida para um frasco de vidro de 2 mL e seca a 40°C sob um fluxo suave de nitrogênio em um concentrador de amostras. O extrato seco foi redissolvido em 500  $\mu\text{L}$  de uma solução de ácido fórmico 1 mM em metanol e agitado em vórtex por 1 minuto, a fim de concentrar o extrato final. Por fim, 3  $\mu\text{L}$  dessa solução foram injetados no sistema LC-MS/MS para análise.

## ii. Análises por LC-MS/MS

As análises por LC-MS/MS foram realizadas em um sistema de cromatografia líquida de ultra eficiência Nexera X2 acoplado a um espectrômetro de massas triplo quadrupolo LCMS-8040 (Shimadzu, Kyoto, Japão). A separação cromatográfica foi realizada com coluna Restek Raptor Biphenyl (100 mm x 2,1 mm I.D., 1,8  $\mu\text{m}$ ) (Bellefonte, PA, EUA) mantida a 40°C. A fase móvel (pH 5) consistia em formiato de amônio 2mM e ácido fórmico 0,1% (v/v) em água ultrapura (A) e formiato de amônio 2mM e ácido fórmico 0,1% (v/v) em metanol (B). O gradiente de eluição foi programado da seguinte forma: 5% B; depois para 85% B em 6 minutos; mantida em 85% B por 0,5 minutos e de volta a 5% B em 0,1 minutos, mantendo essa condição por 1 minuto para retornar à pressão inicial da coluna (tempo total de execução de 7,5 minutos). A vazão foi fixada em 0,4 mL/min. O espectrômetro de massas era equipado com fonte de ionização por electrospray (ESI), operando em modo de ionização positiva de acordo com os seguintes parâmetros: temperatura do bloco térmico - 400 ° C; tensão do capilar +4,5 kV; vazão de gás nebulizador ( $\text{N}_2$ ) - 3 L/min; temperatura da linha de dessolvatação (DL) - 250 ° C; vazão do gás de secagem ( $\text{N}_2$ ) - 15 L  $\text{min}^{-1}$  e pressão de gás de dissociação induzida por colisão (Ar) - 230 kPa. As análises foram realizadas no modo de monitoramento de reação múltipla (MRM), com duas transições MRM escolhidas: uma para o íon de quantificação e a segunda para o íon de qualificação. As transições MRM foram

determinadas e otimizadas com a infusão, diretamente na fonte de ESI, de soluções individuais dos padrões analíticos em metanol e usando uma função de software específica, que seleciona as melhores energias de colisão, tensões dos quadrupolos e íon fragmentos característicos. A Tabela 6 abaixo apresenta o tempo de retenção (min) e as condições otimizadas de pré-polarização Q1 (V), energia de colisão (eV) e pré-polarização Q3 (V), para todos os compostos estudados e também para os padrões internos (IS). Todas as análises foram adquiridas e processadas usando o software LabSolutions versão 5.91 (Shimadzu, Kyoto, Japão).

Tabela 6. Ordem de eluição, tempos de retenção e transições MRM otimizadas para a análise por LC-MS/MS de 8 estimulantes do tipo anfetamina e 3 catinonas sintéticas em sangue *post-mortem*

Nome	Abreviação	Tr (min)	MRM* [m/z]	Q1 pre bias (V)	CE (eV)	Q2 pre bias (V)
Anfetamina-d6	AMP-d6	3.19	142.1 → 125.1 <b>142.1 → 93.1</b>	-14 -14	-17 -15	-19 -25
Anfetamina	AMP	3.19	136.1 → 119.1 <b>136.1 → 91.0</b>	-14 -14	-17 -15	-19 -25
Metanfetamina	MET	3.56	150.1 → 119.1 <b>150.1 → 91.0</b>	-10 -10	-19 -10	-18 -24
3,4-metilenedioxi-anfetamina	MDA	3.58	180.1 → 163.1 <b>180.1 → 105.1</b>	-12 -10	-23 -25	-12 -12
Fenproporex	FEN	3.59	189.2 → 119.0 <b>189.2 → 91.0</b>	-14 -14	-17 -15	-19 -25
Metilona	βk-MDMA	3.70	<b>208.2 → 160.0</b> 208.2 → 132.0	-29 -29	-19 -15	-20 -15
3,4-metilenedioxi-metanfetamina-d5	MDMA-d5	3.85	<b>199.1 → 165.2</b> 199.1 → 107.2	-10 -10	-13 -25	-12 -22
3,4-metilenedioxi-metanfetamina	MDMA	3.85	<b>194.1 → 163.1</b> 194.1 → 105.1	-10 -10	-13 -25	-12 -22
Etilona	βk-MDEA	3.95	<b>222.1 → 174.2</b> 222.1 → 146.2	-29 -29	-19 -15	-20 -15
3,4-metilenedioxi-etilamfetamina	MDEA	4.10	<b>208.2 → 163.0</b> 208.2 → 105.0	-10 -10	-14 -25	-19 -22
3,4-metilenedioxi-metilbutanamina	MBDB	4.24	<b>208.2 → 35.0</b> 208.2 → 51.0	-24 -24	-19 -45	-28 -29
N-etilpentilona	NEP	4.64	<b>250.2 → 202.2</b> 250.2 → 232.2	-29 -29	-19 -15	-20 -15
Clobenzorex	CBZ	5.24	260.1 → 119.0 <b>260.1 → 91.0</b>	-15 -15	-10 -25	-15 -15

\* Íon quantificador representado em negrito

### iii. Validação do método analítico

O método foi validado de acordo com as diretrizes do Scientific Working Group for Forensic Toxicology (SWGTOX) e da German Society of Toxicological and Forensic Chemistry (GTFCh) [95,96]. Os parâmetros de validação utilizados foram linearidade, limite de detecção (LD), limite de quantificação (LQ), seletividade, exatidão, precisão intradia e interdia, efeito de matriz, carryover e recuperação.

#### Linearidade e sensibilidade

A linearidade foi avaliada pela construção de curvas de calibração, em cinco dias distintos, com seis pontos (5, 10, 20, 50, 200 e 500 ng.mL<sup>-1</sup>) e com uma mistura de AMP-d6 e MDMA-d5 (100 ng.mL<sup>-1</sup>) como padrões internos. Os resultados foram ajustados usando o modelo de regressão linear ponderada ( $1/x^2$ ) para todos os compostos e a linearidade aceitável foi alcançada quando o coeficiente de determinação ( $r^2$ ) foi maior que 0,99. Os limites de quantificação (LQ) foram assumidos como a menor concentração da curva de calibração para cada um dos analitos, considerando um desvio padrão relativo aceitável ( $RSD_{\pm 20\%}$ ) da concentração nominal, enquanto os limites de detecção (LD) foram estimados a partir do desvio padrão do intercepto  $y$  ( $s_y$ ) e da inclinação média ( $Avg_m$ ) usando cinco curvas de calibração realizadas na matriz em branco. Após a aplicação dessa metodologia, os valores de LD foram confirmados experimentalmente.

#### Seletividade

Um estudo de interferência de substâncias endógenas e exógenas foi realizado por meio da análise de amostras de sangue *post-mortem*. A fim de avaliar as interferências endógenas da matriz, dez amostras em branco foram analisadas, enquanto as interferências de padrões internos de isótopos estáveis foram avaliadas

por meio da análise de uma única amostra em branco, fortificada com a mistura de IS usada neste estudo. Da mesma forma, para avaliar interferências exógenas uma única amostra branco foi fortificada com outras drogas de abuso comuns e seus produtos de biotransformação (cocaína, benzoilecgonina, cocaetileno, ecgoninometilester, cetamina) e fármacos (clonazepam, diazepam, flunitrazepam, alprazolam, nordiazepam, prazepam, midazolam, oxazepam, flurazepam, clordiazepóxido, nitrazepam, lorazepam, 7-aminoclonazepam, 7-aminoflunitrazepam, medazepam, morfina, codeína, metadona, oxicodona, meperidina, buprenorfina, naltrexona, naloxona e fentanil) na concentração de 200 ng.mL<sup>-1</sup>, e analisada a seguir.

#### Exatidão e precisão

A precisão e exatidão do método foram determinadas em três níveis de concentração: 10 ng.mL<sup>-1</sup>, 50 ng.mL<sup>-1</sup> e 200 ng.mL<sup>-1</sup>. Para a precisão intradia, um total de três replicatas de cada concentração, preparadas em amostras de sangue em branco, foram extraídas e analisadas em um mesmo dia, enquanto para a precisão interdia o procedimento foi repetido ao longo de cinco dias diferentes (n = 45). As precisões intradia e interdia foram determinadas calculando dentro de ± 20% do desvio padrão relativo (RSD), enquanto a exatidão foi calculada como a diferença relativa (%) entre os valores médios de concentração, obtidos nas análises das replicatas, e suas concentrações nominais. De acordo com as diretrizes do SWGTOX, valores de precisão dentro de ± 20% são considerados aceitáveis.

#### Efeito matriz

Para avaliar o efeito matriz, dois conjuntos diferentes de amostras foram preparados, onde o primeiro consistia em soluções padrão puras preparadas nas

concentrações de  $20 \text{ ng.mL}^{-1}$  e  $200 \text{ ng.mL}^{-1}$ , com cada uma sendo injetada seis vezes para obter as áreas médias dos picos dos analitos, em cada concentração. O segundo conjunto consistia em dez amostras diferentes de sangue *post-mortem* branco, extraídas em duplicata. Após o término das extrações, cada extrato foi fortificado com a concentração inferior ou superior dos padrões puros conforme descritos anteriormente e, como no primeiro caso, injetado seis vezes, a fim de obter as áreas médias dos picos dos analitos. Finalmente, o efeito da matriz foi calculado comparando-se as áreas médias dos picos dos analitos nos extratos com aqueles nas soluções puras de padrão.

### Carryover

Para avaliação do carryover, o extrato de uma amostra de sangue branco foi analisado em triplicata, imediatamente após a injeção do extrato de uma amostra fortificada na concentração de  $500 \text{ ng.mL}^{-1}$ . A concentração mais alta de amostra na qual nenhum sinal do analito é observado na amostra branco, é definida como a concentração na qual o método está livre de carryover.

### Recuperação

O teste de recuperação foi realizado com seis amostras de sangue branco, fortificadas com padrões em três níveis diferentes:  $10 \text{ ng.mL}^{-1}$ ,  $50 \text{ ng.mL}^{-1}$  e  $200 \text{ ng.mL}^{-1}$ , sendo então extraídas conforme o procedimento descrito anteriormente. As recuperações foram obtidas calculando-se as relações (%) entre as áreas dos picos dos analitos nos extratos e nas soluções padrão puras, com a mesma concentração usada para fortificação. [96].



## **4. Resultados e discussão**

---

#### **4.1. Identificação e caracterização de estimulantes do tipo anfetamina (ETA) e novas substâncias psicoativas (NSP) em amostras apreendidas de selos, pós comprimidos e cristais**

A identificação de NSP em material apreendido pela polícia tem se tornado um desafio para os peritos criminais no Brasil, principalmente pela dificuldade de acesso a padrões analíticos. A caracterização de frações dessas drogas, empregando ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono ( $^1\text{H-NMR}$  e  $^{13}\text{C-NMR}$ ), em conjunto com espectros de GC-MS, é um procedimento que vem trazendo bons resultados. As amostras utilizadas nessa etapa do estudo foram selecionadas a partir de diversas apreensões enviadas aos laboratórios forenses da Bahia e de Sergipe. Durante o procedimento inicial, foi realizada a triagem de mais de 425 amostras de comprimidos, selos, pós e cristais, por GC-MS, empregando metodologias próprias das instituições, onde materiais contendo somente uma substância foram identificados e separados. Após a identificação preliminar por GC-MS e posteriormente por NMR, o material foi classificado e armazenado de forma a ser usado como padrão de trabalho para confirmação, em análises cromatográficas de novas apreensões, enviadas aos laboratórios para realização de perícia. Os valores de deslocamento químico ( $\delta$  ppm) de hidrogênio e carbono obtidos para cada substância foram comparados com aqueles já publicados na literatura. Para algumas drogas, apenas o espectro de hidrogênio foi adquirido, considerando a pequena quantidade de material disponível. Nessa etapa, um total de 16 substâncias foram identificadas, em amostras de selos, pós, cristais e comprimidos, com o objetivo de usá-las na identificação e confirmação de novas apreensões. É importante destacar que o grau de pureza desses materiais não foi determinado, sendo considerado apenas o perfil cromatográfico das amostras, quando avaliadas por GC-MS e seus espectros de NMR.

Os materiais selecionados, as substâncias identificadas e as técnicas empregadas são apresentados na Tabela 7. Os cromatogramas, espectros de massas e de NMR encontram-se no Anexo I.

Tabela 7. Anos de apreensão, amostras selecionadas, substâncias identificadas e técnicas empregadas no procedimento de caracterização de dezesseis NPS

<b>Ano</b>	<b>Material</b>	<b>Massa (mg)</b>	<b>Classe</b>	<b>Substância identificada</b>	<b>Técnicas analíticas</b>
2014	comprimido	14,9	fenetilamina	2C-B	GC-MS, 1D NMR
2014	selo	16,8	fenetilamina	25C-NBOMe	GC-MS, 1D NMR
2014	selo	29,8	fenetilamina	25I-NBOMe	GC-MS, 1D NMR
2015	comprimido	27,0	fenetilamina	DOB	GC-MS, 1H NMR
2015	selo	20,1	fenetilamina	DOC	GC-MS, 1D NMR
2015	cristais	21,5	anestésico dissociativo	Cetamina	GC-MS, 1D NMR
2016	selo	20,0	fenetilamina	25I-NBOH	GC-MS, 1H NMR
2017	pó	20,0	catinona	MDPV	GC-MS, 1D NMR
2017	selo	20,0	opióide	Fentanil	GC-MS, 1D NMR
2018	selo	20,5	fenetilamina	25B-NBOH	GC-MS, 1D NMR
2018	comprimido	49,0	catinona	Dibutilona	GC-MS, 1D NMR
2018	pó	15,0	catinona	N-etilpentedrona	GC-MS, 1D NMR
2018	pó	15,1	triptamina	DMT	GC-MS, 1D NMR
2018	pó	15,0	triptamina	4-OH-MiPT	GC-MS, 1D NMR
2018	selo	20,0	opióide	U-47700	GC-MS, 1D NMR
2019	cristais	34,3	anestésico dissociativo	Difenidina	GC-MS, 1D NMR

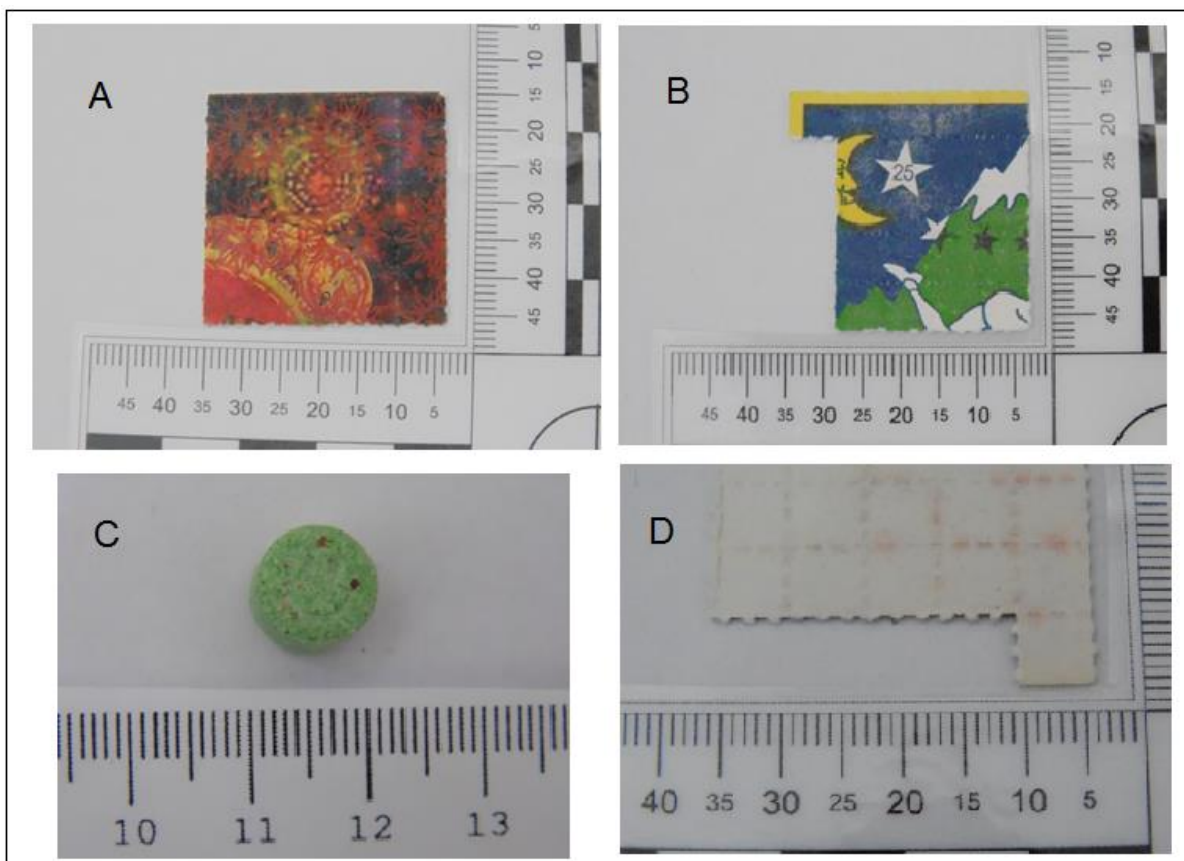


Figura 24. Selos de papel apreendidos em Sergipe contendo 25I-NBOH (A) e na Bahia contendo 25I-NBOMe (B); comprimido de ecstasy contendo dibutilona (C) e verso de pequena cartela de selos de papel (D). Cada selo tem dimensões aproximadas de 1 cm x 1 cm (Arquivo pessoal)

#### 4.1.1. Fenetilaminas

As sete fenetilaminas identificadas nesse estudo, utilizando GC-MS e NMR, foram extraídas de selos de papel e comprimidos, sendo elas: 2C-B, 25C-NBOMe, 25I-NBOMe, 25I-NBOH, 25B-NBOH, DOC e DOB. Os valores experimentais de deslocamento químico ( $\delta$  ppm) dos espectros de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  são mostrados nas tabelas a seguir, onde foram comparados com valores descritos em trabalhos publicados na literatura. Os cromatogramas e espectros de massas obtidos por GC-MS, assim como os espectros de NMR, são apresentados no Anexo I.

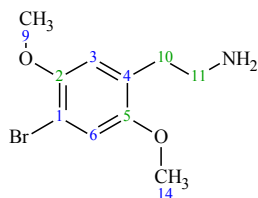


Tabela 8. Estrutura molecular e valores experimentais de deslocamento químico ( $\delta$  ppm) de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para 2C-B em comparação com valores de referência [117]

Posição	$^1\text{H}$ (ppm)	$^1\text{H}$ (ppm) <sup>117</sup>	Multip.	Multip. <sup>117</sup>	$J$ (Hz)	$J$ (Hz) <sup>117</sup>	$^{13}\text{C}$ (ppm)	$^{13}\text{C}$ (ppm) <sup>117</sup>
1	-	-	-	-	-	-	112.50	112.46
2	-	-	-	-	-	-	152.21	152.13
3	6.98	6.88	s, 1H	s, 1H	-	-	118.44	118.47
4	-	-	-	-	-	-	128.18	126.11
5	-	-	-	-	-	-	154.94	154.90
6	7.26	7.17	s, 1H	s, 1H	-	-	119.35	119.33
9	3.80	3.68	s, 3H	s, 3H	-	-	52.81	52.73
10	2.94	2.84	t, 2H	t, 2H	7.06, 7.06	7.0	30.71	30.53
11	3.22	3.08	t, 2H	t, 2H	7.06, 7.06	7.0	42.29	42.15
14	3.84	3.71	s, 3H	s, 3H	-	-	49.04	42.15

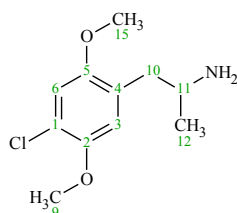


Tabela 9. Estrutura molecular e valores experimentais de deslocamento químico ( $\delta$  ppm) de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para DOC em comparação com valores de referência [118]

Posição	$^1\text{H}$ (ppm)	$^1\text{H}$ (ppm) <sup>118</sup>	Multip.	Multip. <sup>118</sup>	$J$ (Hz)	$J$ (Hz) <sup>118</sup>	$^{13}\text{C}$ (ppm)	$^{13}\text{C}$ (ppm) <sup>118</sup>
1	-	-	-	-	-	-	123.84	120.8
2	-	-	-	-	-	-	151.10	148.1
3	7.02	7.0	s, 1H	s, 1H	-	-	119.31	116.2
4	-	-	-	-	-	-	126.75	123.7
5	-	-	-	-	-	-	154.79	151.8
6	7.16	7.15	s, 1H	s, 1H	-	-	116.56	113.5
9	3.88	3.87	s, 3H	s, 3H	-	-	59.76	56.7
10	2.93	2.94	d, 2H	dd, 2H	6.79	13.3	37.55	34.7
11	3.67	3.39	q, 1H	q, 1H	6.97	6.5	50.98	48.1
12	1.31	1.29	d, 3H	d, 3H	6.6	6.5	20.43	17.5
15	3.83	3.81	s, 3H	s, 3H	-	-	58.96	55.9

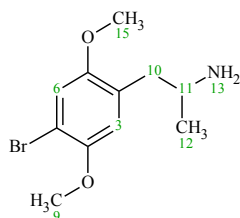


Tabela 10. Estrutura molecular e valores experimentais de deslocamento químico ( $\delta$  ppm) de  $^1\text{H}$  para DOB em comparação com valores de referência [41,119]

Posição	$^1\text{H}$ (ppm)	$^1\text{H}$ (ppm) <sup>41</sup>	Multip.	Multip. <sup>41</sup>	$J$ (Hz)	$J$ (Hz) <sup>41</sup>
3	6.93	6.93	s, 1H	s, 1H	-	-
6	7.26	7.19	s, 1H	s, 1H	-	-
9	3.81	3.82	s, 3H	s, 3H	-	-
10	2.92	2.95	t, 2H	dd, 2H	7.32	6.8
11	3.12	3.57	t, 1H	dd, 1H	7.32	7.3
12	1.29	1.27	d, 3H	d, 3H	-	6.6
15	3.83	3.84	s, 3H	s, 3H	-	-

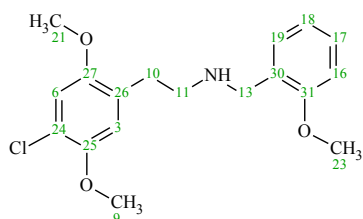


Tabela 11. Estrutura molecular e valores experimentais de deslocamento químico ( $\delta$  ppm) de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para 25C-NBOMe em comparação com valores de referência [120]

Posição	$^1\text{H}$ (ppm)	$^1\text{H}$ (ppm) <sup>120</sup>	Multip.	Multip. <sup>120</sup>	$J$ (Hz)	$J$ (Hz) <sup>120</sup>	$^{13}\text{C}$ (ppm)	$^{13}\text{C}$ (ppm) <sup>120</sup>
3	6.98	6.89	s, 1H	s, 1H	-	-	116.54	115.75
6	7.13	6.81	s, 1H	s, 1H	-	-	113.89	113.18
9	3.85	3.84	s, 3H	s, 3H	-	-	59.62	57.04
10	2.95 – 3.02	3.04 – 3.12	t, 2H	m, 2H	6.88	-	29.43	27.96
11	3.20 – 3.32	3.04 – 3.12	t, 2H	m, 2H	6.69	-	50.13	46.92
13	4.24	4.11	s, 2H	s, 2H	-	-	48.85	45.35
16	7.05	6.84	t, 1H	dd, 1H	8.3; 1.0	14.1; 8.8	113.89	110.15
17	7.49	7.31	t, 1H	ddd, 1H	8.3; 7.5; 1.7	7.89	123.78	121.06
18	7.05	6.94	dd, 1H	ddd, 1H	7.5; 7.5; 1.0	14.1; 8.8	123.78	121.43
19	7.33	7.35	d, 1H	dd, 1H	7.5; 1.7	7.34	134.40	131.94
21	3.73	3.62	s, 3H	s, 3H	-	-	58.89	55.92
23	3.75	3.74	s, 3H	s, 3H	-	-	58.08	55.45
24	-	-	-	-	-	-	121.12	121.06
25	-	-	-	-	-	-	151.14	149.23
26	-	-	-	-	-	-	126.84	124.29
27	-	-	-	-	-	-	154.49	151.48
30	-	-	-	-	-	-	118.48	119.00
31	-	-	-	-	-	-	160.32	157.70

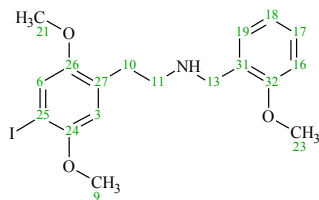


Tabela 12. Estrutura molecular e valores experimentais de deslocamento químico ( $\delta$  ppm) de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para 25I-NBOMe em comparação com valores de referência [121]

Posição	$^1\text{H}$ (ppm)	$^1\text{H}$ (ppm) <sup>121</sup>	Multip.	Multip. <sup>121</sup>	$J$ (Hz)	$J$ (Hz) <sup>121</sup>	$^{13}\text{C}$ (ppm)	$^{13}\text{C}$ (ppm) <sup>121</sup>
3	6.87	6.83	s, 1H	s, 1H	-	-	115.08	113.6
6	7.33	7.14	s, 1H	s, 1H	-	-	122.15	121.7
9	3.87	3.82	s, 3H	s, 3H	-	-	57.69	57.0
10	3.01	3.10	t, 2H	m, 2H	-	-	28.71	30.6
11	3.20	3.10	t, 2H	m, 2H	-	-	48.20	48.0
13	4.22	4.12	s, 2H	t, 2H	-	5.1	47.96	52.2
16	7.08	6.83	d, 1H	d, 1H	8.26	8.3	112.17	116.3
17	7.44	7.31	t, 1H	ddd, 1H	7.92	8.3; 7.8; 1.5	122.15	128.7
18	7.01	6.93	t, 1H	dd, 1H	7.47	7.8; 7.2	123.18	118.9
19	7.38	7.39	dd, 1H	dd, 1H	7.47; 1.55	7.7; 1.3	132.80	128.2
21	3.77	3.61	s, 3H	s, 3H	-	-	56.80	56.0
23	3.81	3.82	s, 3H	s, 3H	-	-	56.32	55.45
24	-	-	-	-	-	-	154.43	152.5
25	-	-	-	-	-	-	84.99	82.9
26	-	-	-	-	-	-	153.66	152.2
27	-	-	-	-	-	-	127.29	128.5
31	-	-	-	-	-	-	120.74	122.0
32	-	-	-	-	-	-	159.42	158.2

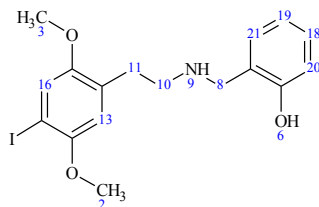


Tabela 13. Estrutura molecular e valores experimentais de deslocamento químico ( $\delta$  ppm) de  $^1\text{H}$  para 25I-NBOH em comparação com valores de referência [122]

Posição	$^1\text{H}$ (ppm)	$^1\text{H}$ (ppm) <sup>122</sup>	Multip.	Multip. <sup>122</sup>	$J$ (Hz)	$J$ (Hz) <sup>122</sup>
2	3.83	3.75	s, 3H	s, 3H	-	-
3	3.83	3.81	s, 3H	s, 3H	-	-
8	4.02	3.98	s, 2H	s, 2H	-	-
10	3.15 – 3.19	2.93	t, 2H	t, 2H	7.52	7.0
11	3.15 – 3.19	2.92	t, 2H	t, 2H	7.52	7.0
13	7.07	6.65	d, 1H	s, 1H	-	-
16	7.26	7.22	s, 1H	s, 1H	-	-
18	7.24	7.16	s, 1H	d, 1H	8.82	7.5; 1.70
19	6.78	6.77	d, 1H	d, 1H	2.59	1.7
20	6.80	6.84	d, 1H	d, 1H	2.59	8.13
21	7.07	6.97	d, 1H	d, 1H	8.82	7.5

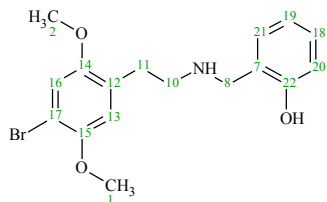


Tabela 14. Estrutura molecular e valores experimentais de deslocamento químico ( $\delta$  ppm) de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para 25B-NBOH em comparação com valores de referência [123]

Posição	$^1\text{H}$ (ppm)	$^1\text{H}$ (ppm) <sup>123</sup>	Multip.	Multip. <sup>123</sup>	$J$ (Hz)	$J$ (Hz) <sup>123</sup>	$^{13}\text{C}$ (ppm)	$^{13}\text{C}$ (ppm) <sup>123</sup>
1	3.82	3.83	s, 3H	s, 3H	-	-	57.57	55.9
2	3.79	3.79	s, 3H	s, 3H	-	-	56.79	55.3
7	-	-	-	-	-	-	119.17	117.3
8	4.21	4.23	s, 2H	s, 2H	-	-	48.64	47.0
10	3.21	3.22	t, 2H	t, 2H	7.53	7.6	48.04	46.5
11	3.02	3.01	t, 2H	t, 2H	7.53	7.6	28.63	27.0
12	-	-	-	-	-	-	126.38	124.8
13	6.94	6.96	s, 1H	s, 1H	-	-	116.41	114.7
14	-	-	-	-	-	-	153.39	151.9
15	-	-	-	-	-	-	151.88	150.0
16	7.17	7.16	s, 1H	s, 1H	-	-	116.44	115.8
17	-	-	-	-	-	-	111.64	110.0
18	7.32 – 7.25	7.33 – 7.25	m, 1H	m, 1H	-	-	132.36	131.0
19	6.86 – 6.92	6.93 – 6.87	m, 1H	m, 1H	-	-	121.13	120.0
20	6.86 – 6.92	6.93 – 6.87	m, 1H	m, 1H	-	-	117.37	114.6
21	7.32 – 7.25	7.33 – 7.25	m, 1H	m, 1H	-	-	132.6	131.4
22	-	-	-	-	-	-	157.66	156.1

Como observado na Tabela 7, as substâncias classificadas como fenetilaminas, foram as NSP mais identificadas no período estudado. As primeiras novas substâncias identificadas em apreensões ocorridas em 2014, foram DOC (4-cloro-2,5-dimetoxi-anfetamina), 25C-NBOMe e 25I-NBOMe, em selos semelhantes àqueles de LSD, e 2C-B em comprimidos de *ecstasy*.

Por outro lado, algumas fenetilaminas foram identificadas de forma preliminar por GC-MS, porém apenas com o auxílio de bibliotecas de espectros de massas, uma vez que não foi possível realizar outras análises espectrométricas por diversos fatores: indisponibilidade de material para análise, misturas de duas ou mais substâncias e adulterantes em uma mesma amostra ou pouca quantidade de



material para obtenção de espectros de NMR. Dessa forma, algumas substâncias identificadas apenas por comparação com bibliotecas de espectros de massas, a exemplo de mCPP (meta-clorofenilpiperazina), 2C-E e 25B-NBOMe, não tiveram a identidade confirmada por NMR para uso nesse estudo.

Por sua vez, espectro de  $^1\text{H-NMR}$  para a triptamina 5-MeO-MiPT (5-metoximetilisopropil-triptamina) e para a catinona 4F- $\alpha$ -PHP (4-fluoro- $\alpha$ -pirrolidino-octanofenona) foram adquiridos, mas não apresentaram sinais bem resolvidos e intensos de deslocamento químico para os hidrogênios correspondentes, de modo que não foi viável fazer a atribuição daqueles sinais e compará-los com a literatura.

Algumas substâncias estruturalmente semelhantes às aquelas da família NBOMe, mas do grupo 25X-NBOH, tais como 25I-NBOH e 25B-NBOH (Tabelas 13 e 14), foram também identificadas em selos apreendidos. Essas duas substâncias foram encontradas pela primeira vez em apreensões na Bahia, em 2016 e 2018, respectivamente, em amostras de selos, enquanto em Sergipe amostras identificadas como 25I-NBOH foram apreendidas em 2017 (Figura 24).

A dificuldade de identificação de substâncias do tipo 25R-NBOH (R=Cl, I, Br ou alquila) por GC-MS está relacionada com a natureza termolábil desses compostos. As altas temperaturas empregadas em análises por cromatografia em fase gasosa resultam na degradação térmica dessas substâncias e na formação de artefatos do tipo 2C-R característicos, como mostrado nas Figuras 25 e 26 [122,123].

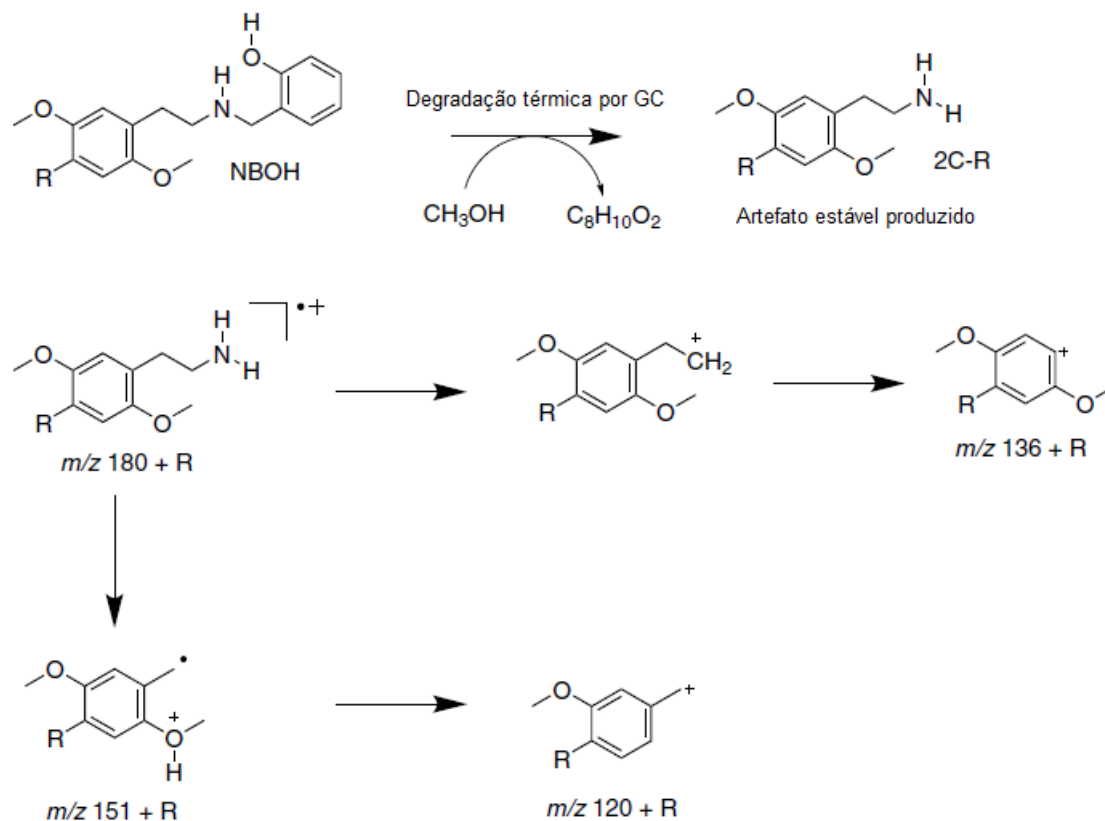


Figura 25. Reação de degradação térmica promovida por aquecimento no sistema de GC-MS e vias de fragmentação propostas, para compostos do tipo 25R-NBOH/2C-R (Adaptado de Machado et. al.) [123]

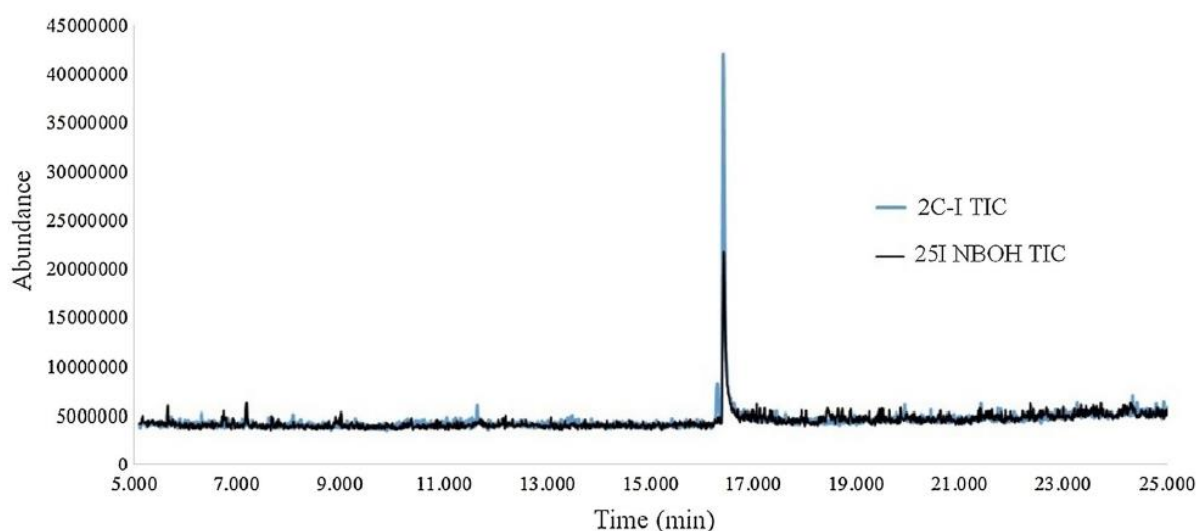


Figura 26. Cromatogramas sobrepostos obtidos por GC-MS para padrões injetados de 2C-I e 25I-NBOH. Para o 25I-NBOH, o pico cromatográfico representa o composto após a sua degradação térmica e transformação no respectivo artefato (Adaptado de Arantes et. al.) [122]

É possível observar na Figura 26 acima, a coincidência nos tempos de retenção (Tr) do composto 2C-I e o produto da degradação térmica do 25I-NBOH, mostrando assim a sua transformação no respectivo artefato, formado durante a análise com altas temperaturas nas seções aquecidas do GC.

Diante desta constatação, amostras de selos contendo 25I-NBOH e 25B-NBOH foram analisadas inicialmente por GC-MS, mas posteriormente confirmadas por NMR. O cromatograma, o espectro de massas e o espectro de  $^1\text{H}$  para a substância 25I-NBOH são mostrados no Anexo I.

#### **4.1.2. Catinonas**

Foram identificadas três catinonas sintéticas, sendo elas: N-etilpentedrona, MDPV (3,4-metilenodioxipirovalerona) e dibutilona. Cabe ressaltar que a amostra de pó contendo MDPV não foi originada de uma apreensão, sendo uma das amostras testadas em um exercício interlaboratorial realizado pelo UNODC semestralmente com a participação do Laboratório Central de Polícia Técnica na Bahia.

Os valores experimentais de deslocamento químico ( $\delta$  ppm) dos espectros de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para as catinonas caracterizadas, são mostrados nas Tabelas 15, 16 e 17 a seguir, onde foram comparados com valores descritos em trabalhos publicados na literatura. Os cromatogramas e espectros de massas obtidos por GC-MS e os espectros de NMR são apresentados no Anexo I.

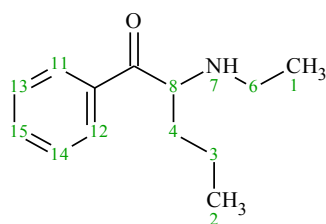


Tabela 15. Estrutura molecular e valores experimentais de deslocamento químico ( $\delta$  ppm) de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para N-etilpentedrona em comparação com valores de referência [124]

Posição	$^1\text{H}$ (ppm)	$^1\text{H}$ (ppm) <sup>124</sup>	Multip.	Multip. <sup>124</sup>	$J$ (Hz)	$J$ (Hz) <sup>124</sup>	$^{13}\text{C}$ (ppm)	$^{13}\text{C}$ (ppm) <sup>124</sup>
1	1.40	1.38	d, 3H	t, 3H	-	7.2	10.32	11.2
2	0.88	0.83	t, 3H	t, 3H	7.32, 7.32	7.2	12.72	13.6
3	1.37	1.33	m, 2H	m, 2H	-	-	17.24	17.2
4	2.01	2.01	m, 2H	m, 2H	-	-	32.34	31.8
6	3.14	3.15	m, 2H	m, 2H	-	-	42.01	41.2
8	5.25	5.24	t, 1H	t, 1H	5.37, 5.37	5.4	61.74	60.5
9	-	-	-	-	-	-	195.45	196.4
10	-	-	-	-	-	-	134.72	134.8
11	8.09	8.08	m, 1H	m, 1H	-	-	129.01	129.2
12	8.09	8.08	m, 1H	m, 1H	-	-	129.01	129.2
13	7.61	7.61	m, 1H	m, 1H	-	-	128.56	128.7
14	7.61	7.61	m, 1H	m, 1H	-	-	128.56	128.7
15	7.74	7.75	m, 1H	m, 1H	-	-	133.87	133.9

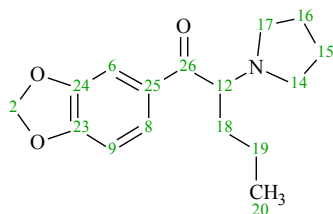


Tabela 16. Estrutura molecular e valores experimentais de deslocamento químico ( $\delta$  ppm) de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para MDPV em comparação com valores de referência [125]

Posição	$^1\text{H}$ (ppm)	$^1\text{H}$ (ppm) <sup>125</sup>	Multip.	Multip. <sup>125</sup>	$J$ (Hz)	$J$ (Hz) <sup>125</sup>	$^{13}\text{C}$ (ppm)	$^{13}\text{C}$ (ppm) <sup>125</sup>
2	6.13	6.14	s, 2H	s, 2H	-	-	104.26	105.71
6	7.03	7.03	d, 1H	d, 1H	8.22	8.3	108.99	111.61
8	7.75	7.70	dd, 1H	dd, 1H	1.85; 8.22	1.7; 8.3	127.57	129.76
9	7.52	7.47	d, 1H	d, 1H	1.68	1.7	109.65	110.80
12	5.18	5.11	t, 1H	t, 1H	5.54	5.4	70.10	71.91
14	3.45	3.11	m, 2H	m, 2H	-	-	54.41	54.96
15	2.10	2.06	m, 2H	m, 2H	-	-	24.22	25.63
16	2.10	2.06	m, 2H	m, 2H	-	-	24.22	25.63
17	3.45	3.67	m, 2H	m, 2H	-	-	53.85	54.96
18	2.02	2.06	m, 2H	m, 2H	-	-	34.01	35.16
19	1.24	1.24	m, 2H	m, 2H	-	-	18.77	19.94
20	0.89	0.83	t, 3H	t, 3H	7.3	7.3	14.32	16.00
23	-	-	-	-	-	-	150.57	151.50
24	-	-	-	-	-	-	155.46	156.84
25	-	-	-	-	-	-	130.46	131.16
26	-	-	-	-	-	-	195.35	198.36

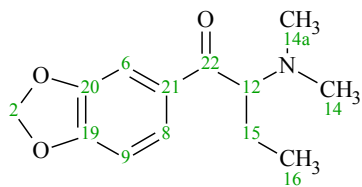


Tabela 17. Estrutura molecular e valores experimentais de deslocamento químico ( $\delta$  ppm) de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para dibutilona em comparação com valores de referência [126]

Posição	$^1\text{H}$ (ppm)	$^1\text{H}$ (ppm) <sup>126</sup>	Multip.	Multip. <sup>126</sup>	$J$ (Hz)	$J$ (Hz) <sup>126</sup>	$^{13}\text{C}$ (ppm)	$^{13}\text{C}$ (ppm) <sup>126</sup>
2	6.13	6.12	s, 2H	s, 2H	-	-	104.23	104.2
6	7.52	7.51	d, 1H	d, 1H	1.85	1.7	108.96	108.9
8	7.78	7.78	dd, 1H	dd, 1H	1.85; 8.39	1.8; 8.2	127.67	127.6
9	7.02	7.01	d, 1H	d, 1H	-	8.2	109.64	109.6
12	5.28	5.28	q, 1H	q, 1H	6.63; 3.94	4.0	71.04	71.0
14	2.96	2.7	s, 3H	m, 3H	-	-	23.58	23.5
14a	2.96	2.7	s, 3H	m, 3H	-	-	23.58	23.5
15	2.12	2.9 – 3.0	m, 2H	m, 2H	-	-	34.26	44.4
16	0.86	0.87	t, 3H	t, 3H	7.55	8.0	8.45	8.3
19	-	-	-	-	-	-	155.4	155.4
20	-	-	-	-	-	-	150.47	150.4
21	-	-	-	-	-	-	138.38	130.3
22	-	-	-	-	-	-	194.75	194.6

Entre as três catinonas investigadas nesse estudo, a dibutilona foi a substância dessa classe identificada apenas em comprimidos, ao contrário de outras catinonas, que foram identificadas também na forma de cristais. Por outro lado, apenas uma apreensão de N-etilpentedrona (Tabela 15) foi identificada em uma amostra de cristais, apreendidos em Salvador, em 2018.

#### 4.1.3. Triptaminas

As triptaminas sintéticas DMT (N,N-dimetiltriptamina) e 4-HO-MIPT (4-hidroxi-N-metil-N-isopropiltriptamina) foram identificadas e caracterizadas em amostras apreendidas de pó. Apesar do uso no contexto religioso, com o preparo da Ayahuasca ou chá do Santo Daime, a DMT foi identificada em uma amostra de pó apreendida em 2018 na Bahia. A amostra analisada apresentou um perfil

cromatográfico compatível com uma amostra pura, sendo observado um único pico cromatográfico. Dessa forma, a caracterização por NMR foi realizada com o objetivo de confirmar a identidade dessa substância.

De forma semelhante, uma amostra de pó bastante pura contendo a 4-HO-MiPT foi apreendida em 2018 e, naquela ocasião, ainda não constava como uma substância proscrita no Brasil, de acordo com a Portaria SVS/MS nº 344/98. Após as análises que confirmaram a identidade desta triptamina sintética (Tabela 19), a ANVISA foi informada sobre essa identificação, através do preenchimento de formulário eletrônico disponibilizado no site da instituição na internet. Após a notificação sobre a identificação da droga, a ANVISA se manifestou sobre a possibilidade de incluí-la na lista de substâncias proscritas no Brasil, procedimento que foi confirmado após a publicação da RDC nº 246 de 21/08/2018 [5,141,142].

Os valores experimentais de deslocamento químico ( $\delta$  ppm) dos espectros de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para DMT e 4-HO-MiPT são mostrados nas tabelas a seguir, onde foram comparados com valores descritos em trabalhos publicados na literatura (Tabelas 18 e 19). Os cromatogramas e espectros de massas obtidos por GC-MS e os espectros de NMR são apresentados no Anexo I.

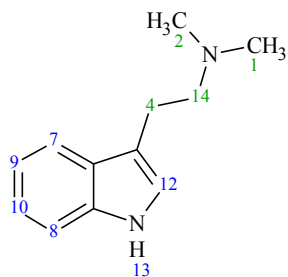


Tabela 18. Estrutura molecular e valores experimentais de deslocamento químico ( $\delta$  ppm) de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para DMT (N,N-dimetiltriptamina) em comparação com valores de referência [127]

Posição	$^1\text{H}$ (ppm)	$^1\text{H}$ (ppm) <sup>127</sup>	Multip.	Multip. <sup>127</sup>	$J$ (Hz)	$J$ (Hz) <sup>127</sup>	$^{13}\text{C}$ (ppm)	$^{13}\text{C}$ (ppm) <sup>127</sup>
1	2.32	2.39	s, 3H	s, 3H	-	-	45.51	45.61
2	2.32	2.39	s, 3H	s, 3H	-	-	45.51	45.61
4	2.63	2.69	dt, 2H	m, 2H	8.05, 3.9	7.0	24.39	23.86
5	-	-	-	-	-	-	113.73	114.37
6	-	-	-	-	-	-	128.72	127.67
7	7.31	7.39	d, 1H	m, 1H	8.54	-	119.30	118.94
8	7.52	7.65	d, 1H	d, 1H	7.81	7.51	112.38	111.36
9	7.00	7.00	t, 1H	m, 1H	7.81, 7.81	-	119.66	119.28
10	7.07	7.10	dd, 1H	m, 1H	8.54, 5.86	-	122.42	121.79
11	-	-	-	-	-	-	138.31	136.55
12	7.02	6.98	s, 1H	s, 1H	-	-	123.19	122.01
14	2.92	3.00	dt, 2H	t, 2H	8.05, 4.15	7.0	61.57	60.53

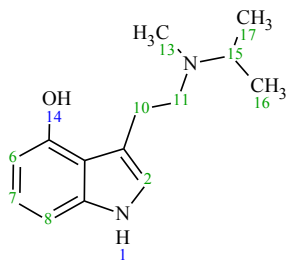


Tabela 19. Estrutura molecular e valores experimentais de deslocamento químico ( $\delta$  ppm) de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para 4-HO-MiPT (4-hidroxi-N-metil-N-isopropiltryptamina) em comparação com valores de referência [128]

Posição	$^1\text{H}$ (ppm)	$^1\text{H}$ (ppm) <sup>128</sup>	Multip.	Multip. <sup>128</sup>	$J$ (Hz)	$J$ (Hz) <sup>128</sup>	$^{13}\text{C}$ (ppm)	$^{13}\text{C}$ (ppm) <sup>128</sup>
2	7.00	6.95	s, 1H	d, 1H	-	2.32	123.43	121.95
3	-	-	-	-	-	-	110.63	111.83
4	-	-	-	-	-	-	117.99	117.34
5	-	-	-	-	-	-	152.70	168.52
6	6.37	6.28	dd, 1H	dd, 1H	7.38, 0.84	7.4, 1.0	104.87	104.02
7	6.89	6.81	t, 1H	dd, 1H	8.22, 7.55	8.1, 7.5	124.08	122.47
8	6.84	6.75	dd, 1H	dd, 1H	1.01	8.1, 1.0	104.62	103.26
9	-	-	-	-	-	-	137.47	135.69
10	3.39	2.96	t, 2H	t, 2H	7.05	6.8	24.23	23.97
11	3.24	2.84	t, 2H	t, 2H	7.21	6.6	58.57	54.87
13	2.68	2.40	s, 3H	s, 3H	-	-	37.28	36.74
15	3.56	3.07	m, 1H	m, 1H	6.59	6.6	56.02	54.71
16	1.18	1.03	d, 3H	d, 3H	6.67	6.6	17.00	17.18
17	1.18	1.03	d, 3H	d, 3H	6.67	6.6	17.00	17.18

#### 4.1.4. Anestésicos dissociativos

Diferente de outras classes de NSP que possuem similaridade estrutural, os anestésicos dissociativos não apresentam um esqueleto comum em sua estrutura química [129]. Dessa forma, as substâncias incluídas nesse grupo são classificadas a partir dos efeitos farmacológicos que produzem quando ingeridas, como distorções na percepção da visão e do som, dissociação do ambiente e alucinações [130]. As duas substâncias identificadas nesse estudo foram cetamina e difenidina, essa última detectada em apenas uma apreensão na Bahia na forma de cristais. As Tabelas 20 e 21 a seguir apresentam valores experimentais de deslocamento químico ( $\delta$  ppm) dos espectros de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  comparados com valores descritos em trabalhos publicados na literatura. Os cromatogramas, espectros de massas obtidos por GC-MS e os espectros de NMR são apresentados no Anexo I.



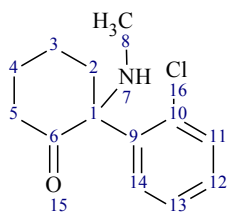


Tabela 20. Valores experimentais de deslocamento químico ( $\delta$  ppm) de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para cetamina em comparação com valores de referência [131]

Posição	$^1\text{H}$ (ppm)	$^1\text{H}$ (ppm) $^{131}$	Multip.	Multip. $^{131}$	$J$ (Hz)	$J$ (Hz) $^{131}$	$^{13}\text{C}$ (ppm)	$^{13}\text{C}$ (ppm) $^{131}$
1	-	-	-	-	-	-	75.39	72.7
2	2.15; 3.34	2.28; 3.52	m, 2H	m, 2H	-	14.2; 3.8	38.95	38.8
3	1.8	1.86	m, 2H	m, 2H	-	-	23.99	21.7
4	1.92	2.06	m, 2H	m, 2H	-	-	29.64	29.7
5	2.6; 2.66	2.59; 2.69	m, 2H	m, 2H	6.79; 6.05	12.8; 6.0	42.35	40.4
6	-	-	-	-	-	-	214.40	205.9
8	2.43	2.53	s, 3H	s, 3H	-	-	32.95	28.3
9	-	-	-	-	-	-	136.97	135.3
10	-	-	-	-	-	-	131.26	128.8
11	7.61 - 7.66	7.49	m, 1H	m, 1H	-	-	134.82	131.8
12	7.61 - 7.66	7.47	m, 1H	m, 1H	-	-	135.53	132.10
13	7.61 - 7.66	7.56	m, 1H	m, 1H	-	-	130.21	128.5
14	7.90	8.02	d, 1H	d, 1H	6.97	8.3	134.62	132.0

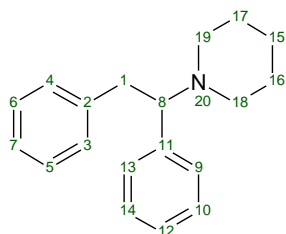


Tabela 21. Valores experimentais de deslocamento químico ( $\delta$  ppm) de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para difenidina em comparação com valores de referência [132]

Posição	$^1\text{H}$ (ppm)	$^1\text{H}$ (ppm) <sup>132</sup>	Multip.	Multip. <sup>132</sup>	$J$ (Hz)	$J$ (Hz) <sup>132</sup>	$^{13}\text{C}$ (ppm)	$^{13}\text{C}$ (ppm) <sup>132</sup>
1	3.4	3.46	d, 2H	t, 2H	26.85	12.2	37.82	36.75
2	-	-	-	-	-	-	138.03	139.44
3	7.26 – 7.31	7.29 – 7.52	m, 1H	m, 1H	-	-	130.37	128.89
4	7.26 – 7.31	7.29 – 7.52	m, 1H	m, 1H	-	-	130.37	128.89
5	7.17 – 7.24	6.97 – 7.18	m, 1H	m, 1H	-	-	130.17	127.62
6	7.17 – 7.24	6.97 – 7.18	m, 1H	m, 1H	-	-	130.17	127.62
7	7.17 – 7.24	6.97 – 7.18	m, 1H	m, 1H	-	-	128.4	125.59
8	4.03	4.04	q, 1H	dd, 1H	5.7	3.1	68.47	72.32
9	7.26 – 7.31	7.29 – 7.52	m, 1H	m, 1H	-	-	130.37	129.35
10	7.17 – 7.24	6.97 – 7.18	m, 1H	m, 1H	-	-	130.17	127.81
11	-	-	-	-	-	-	138.03	139.98
12	7.17 – 7.24	6.97 – 7.18	m, 1H	m, 1H	-	-	128.4	126.77
13	7.26 – 7.31	7.29 – 7.52	m, 1H	m, 1H	-	-	130.37	129.35
14	7.17 – 7.24	6.97 – 7.18	m, 1H	m, 1H	-	-	130.17	127.81
15	0.89	1.27	q, 2H	q, 2H	7.7	12.4	24.39	26.37
16	2.03	1.93	t, 2H	m, 2H	7.05	-	24.39	24.66
17	2.03	1.93	t, 2H	m, 2H	7.05	-	24.39	26.37
18	3.19 – 3.27	2.39 – 2.68	dd, 2H	m, 2H	14.51; 7.47	-	53.55	51.40
19	3.19 – 3.27	2.39 – 2.68	dd, 2H	m, 2H	14.51; 7.47	-	53.55	51.40

#### 4.1.5. Opióides sintéticos

Opióides formam outro grupo de NSP que podem não apresentar semelhança estrutural, mas produzem efeitos farmacológicos semelhantes ao se ligarem aos receptores opióides do SNC [133]. Fentanil e U-47700 são substâncias que foram identificadas pela primeira vez, em selos apreendidos na Bahia em 2017 e 2018, respectivamente. Como medicamento, o fentanil é um analgésico, cerca de 50 a 100 vezes mais potente que a morfina, sendo amplamente usado em ambiente hospitalar na realização de procedimentos cirúrgicos, por exemplo. Entretanto, considerando os efeitos psicoativos que produz, como sensação de felicidade extrema, sonolência, sedação e inconsciência, essa substância tem sido usada atualmente como droga de abuso. Nesse contexto, o desvio de ampolas de fentanil em alguns hospitais do Brasil, verificado em 2019 pela Polícia Federal, tinha como destino o mercado ilícito dessa droga. Isso demonstra que, além da importação ilegal de substâncias psicoativas do sudeste asiático, a produção nacional de selos contendo fentanil, não pode ser descartada [134,135].

O opioide U-47700 foi sintetizado pela indústria farmacêutica na década de 1970, para ser utilizado como analgésico, de forma semelhante a outras substâncias dessa classe, como morfina, por exemplo. Entretanto, o uso dessa substância como droga de abuso tem sido relatado desde 2016, em diversos países da Europa, como Bélgica, Dinamarca, Espanha, França e Reino Unido [136].

As Tabelas 22 e 23 a seguir apresentam valores experimentais de deslocamento químico ( $\delta$  ppm) dos espectros de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para fentanil e U-47700 comparados com valores descritos em trabalhos publicados na literatura. Os cromatogramas, espectros de massas obtidos por GC-MS e os espectros de NMR são apresentados no Anexo I.

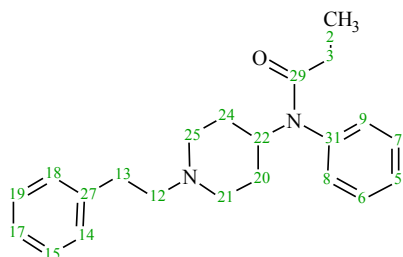


Tabela 22. Valores experimentais de deslocamento químico ( $\delta$  ppm) de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para fentanil em comparação com valores de referência [137]

Posição	$^1\text{H}$ (ppm)	$^1\text{H}$ (ppm) <sup>137</sup>	Multip.	Multip. <sup>137</sup>	$J$ (Hz)	$J$ (Hz) <sup>137</sup>	$^{13}\text{C}$ (ppm)	$^{13}\text{C}$ (ppm) <sup>137</sup>
2	0.99	0.94	t, 3H	t, 3H	7.55; 7.55	7.53	10.13	11.97
3	1.42 - 1.53	1.52 - 1.72	m, 2H	m, 2H	12.56; 3.78	13.16; 3.57	29.54	30.40
5	7.42 - 7.53	7.49 - 7.58	m, 1H	m, 1H	-	-	127.44	130.23
6	7.42 - 7.53	7.49 - 7.58	m, 1H	m, 1H	-	-	130.81	132.32
7	7.42 - 7.53	7.49 - 7.58	m, 1H	m, 1H	-	-	130.81	132.32
8	7.42 - 7.53	7.49 - 7.58	m, 1H	m, 1H	-	-	129.78	131.70
9	7.42 - 7.53	7.49 - 7.58	m, 1H	m, 1H	-	-	129.78	131.70
12	2.76	3.17	dd, 2H	dd, 2H	7.55; 4.19; 4.70	12.84; 1.61	61.16	60.54
13	2.62	3.03	dd, 2H	dd, 2H	4.87; 4.03; 7.72	10.6; 5.6	33.91	32.80
14	7.19 - 7.28	7.24 - 7.35	m, 1H	m, 1H	-	-	130.08	132.03
15	7.19 - 7.28	7.24 - 7.35	m, 1H	m, 1H	-	-	131.58	132.73
17	7.19 - 7.28	7.24 - 7.35	m, 1H	m, 1H	-	-	129.67	130.32
18	7.19 - 7.28	7.24 - 7.35	m, 1H	m, 1H	-	-	130.08	132.03
19	7.19 - 7.28	7.24 - 7.35	m, 1H	m, 1H	-	-	131.58	132.73
20	1.98	2.14	m, 2H	d, 2H	-	13.89	30.99	31.18
21	1.88	2.02	m, 2H	d, 2H	-	7.53	53.67	52.92
22	4.61	4.74	tt, 1H	td, 1H	12.14; 3.88	12.10; 3.60	54.03	55.05
24	1.98	2.14	m, 2H	d, 2H	-	13.89	30.99	31.18
25	1.88	2.02	m, 2H	d, 2H	-	7.53	53.67	52.92
27	-	-	-	-	-	-	139.95	139.18
29	-	-	-	-	-	-	176.07	180.44
31	-	-	-	-	-	-	140.83	140.10

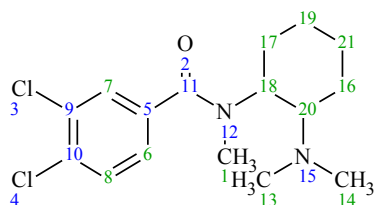


Tabela 23. Valores experimentais de deslocamento químico ( $\delta$  ppm) de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para U-47700 em comparação com valores de referência [138]

Posição	$^1\text{H}$ (ppm)	$^1\text{H}$ (ppm) <sup>138</sup>	Multip.	Multip. <sup>138</sup>	$J$ (Hz)	$J$ (Hz) <sup>138</sup>	$^{13}\text{C}$ (ppm)	$^{13}\text{C}$ (ppm) <sup>138</sup>
1	2.83	2.99	s, 3H	s, 3H	-	-	39.17	36.72
5	-	-	-	-	-	-	130.47	132.35
6	7.35	7.55	dd, 1H	dd, 1H	8.22, 1.85	8.3, 1.45	128.79	130.51
7	7.57	7.67	d, 1H	d, 1H	1.85	1.83	126.45	129.54
8	7.64	7.84	m, 1H	d, 1H	-	1.45	126.12	127.79
9	-	-	-	-	-	-	137.14	135.80
10	-	-	-	-	-	-	130.58	133.97
11	-	-	-	-	-	-	170.14	170.08
13	2.39	2.93	s, 3H	s, 3H	-	-	42.16	42.65
14	2.39	2.96	s, 3H	s, 3H	-	-	42.16	42.65
16	1.78-1.92	1.94	m, 2H	m, 2H	-	-	24.63	23.81
17	1.78-1.92	1.94	m, 2H	m, 2H	-	-	29.36	29.10
18	4.56	4.77	s, 1H	s, 1H	-	-	62.87	62.59
19	1.35-1.45	1.48	m, 2H	m, 2H	-	-	25.01	24.46
20	3.20	3.75	q, 1H	dd, 1H	7.21 (x3)	11.6, 3.4	60.1	52.40
21	1.35-1.45	1.70	m, 2H	m, 2H	-	-	26.32	24.64

#### 4.1.6. Conclusões

A caracterização e identificação de 16 novas substâncias psicoativas, empregando GC-MS e NMR, em amostras de selos, pós, comprimidos e cristais, apresentou um cenário importante sobre a incidência dessas drogas sintéticas nos estados da Bahia e Sergipe.

Algumas dessas substâncias, como N-etilpentedrona e difenidina, foram identificadas apenas em uma amostra para cada substância, apreendidas em Salvador. Algumas fenetilaminas pertencentes à família NBOMe (25C-NBOMe e 25I-NBOMe) e catinonas sintéticas, como N-etilpentilona e etilona, foram identificadas em apreensões de selos e comprimidos, respectivamente, nos dois estados da federação envolvidos no estudo.

Apesar do crescimento e rápida emergência dessas substâncias em todo o país, a maior quantidade das apreensões foi observada nas capitais (Salvador e Aracaju) e em cidades de médio porte do interior da Bahia, a exemplo de Feira de Santana ou cidades menores como Porto Seguro, considerando o seu perfil turístico.

Por outro lado, como o contexto de uso dessas drogas geralmente está relacionado com festas *rave*, boates e eventos musicais, mas também em festas populares, o contingente de usuários se concentra principalmente em cidades maiores que oferecem esse tipo de atração ou cidades menores que recebem turistas de outros estados ou países.

## **4.2 Identificação, caracterização e determinação da pureza de ETA e catinonas sintéticas em amostras apreendidas para fins de utilização como padrões analíticos**

O principal objetivo dessa etapa do trabalho foi identificar e caracterizar, em algumas amostras selecionadas de cristais, catinonas sintéticas e drogas sintéticas clássicas em circulação nos estados da Bahia e Sergipe, no período considerado no estudo, de modo a poder utilizá-las, como padrões analíticos, no desenvolvimento de novos métodos, principalmente pela dificuldade de aquisição de padrões certificados para essas drogas.

Cabe ressaltar que devido à necessidade de uma maior quantidade de material para a realização dos ensaios de pureza, caracterização e seu emprego posterior como padrões, apenas amostras de cristais foram selecionadas, uma vez que as de pó, selos e comprimidos não forneciam quantidades suficientes para realização de todos esses procedimentos.

A partir das análises das amostras, obtidas na forma de cristais, utilizando GC-MS, FTIR e NMR, foram identificadas cinco substâncias, sendo três catinonas e duas fenetilaminas. Cabe destacar que as substâncias já se encontram descritas na literatura científica relacionada com NSP. As amostras foram analisadas usando as técnicas já mencionadas e tiveram a sua pureza determinada.

O preparo das amostras foi simplificado, considerando o perfil de pureza desses materiais (Figura 27). As amostras dos cristais foram pulverizadas empregando almofariz e pistilo, sendo uma fração do material pesada e separada para realização das análises. Os dados das amostras utilizadas para identificação e caracterização são mostrados na Tabela 24.

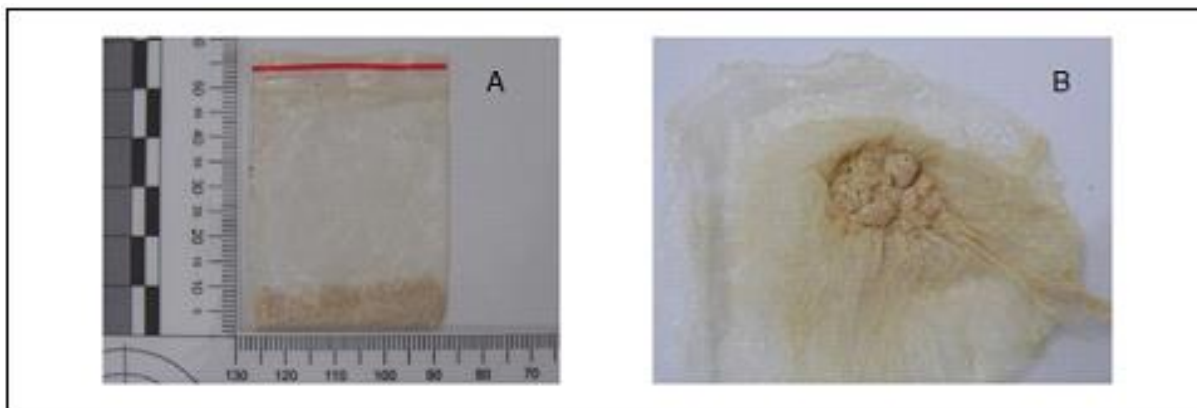


Figura 27. Cristais de metilona (A) e MDMA (B) utilizados nos procedimentos de análise e caracterização para produção de padrão analítico (arquivo pessoal)

Tabela 24. Dados das mostras de cristais selecionadas para obtenção de padrões

Ano de apreensão	Local de apreensão	Amostra	Massa (mg)	Classe	Substância identificada
2014	SSA	C01	35,0	Catinona	Metilona
2014	SSA	C02	36,2	Catinona	Etilona
2014	SSA	C03	96,4	Fenetilamina	Clobenzorex
2014	SSA	C04	30,0	Fenetilamina	MDMA
2016	SSA	C05	29,4	Catinona	N-etilpentilona

A principal razão para a escolha de somente cinco amostras de cristais está relacionada com a sua pureza e a quantidade disponível para a realização desses procedimentos. Frequentemente, as apreensões de drogas sintéticas realizadas pelas polícias locais, ocorrem em pequenas quantidades, sendo necessário guardar parte desse material como contraprova, caso haja a necessidade de realização de uma nova perícia, como preconiza o Código de Processo Penal. Por outro lado, nem sempre é possível encontrar um material puro para ser usado na produção desses padrões. Na maioria das apreensões realizadas pela polícia - amostras de cocaína, drogas sintéticas na forma de comprimidos fragmentados e pós – estes podem estar misturados em uma mesma embalagem. Dessa forma, a contaminação com outras drogas ou adulterantes (p.e. cafeína e creatina), é inevitável.



#### **4.2.1. Análises por cromatografia em fase gasosa acoplada a espectrometria de massas (GC-MS)**

Cerca de 1 mg de cada amostra do material pulverizado foi adicionado em um microtubo com aproximadamente 1 mL de metanol, o qual foi levado ao ultrassom por 20 min. Após a dissolução do material, o volume de 50  $\mu$ L foi adicionado em um vial de vidro contendo 950  $\mu$ L de metanol e foi injetado 1  $\mu$ L no GC-MS. Todas as amostras analisadas por GC-MS apresentaram somente um pico cromatográfico, denotando alta pureza, e foram identificadas previamente a partir da comparação com espectros de massas das bibliotecas utilizadas, com índice de similaridade maior que 90%. Isso demonstra uma grande coincidência entre o perfil de fragmentação da amostra analisada e aquele do espectro de massas de referência. Os cromatogramas e espectros de massas obtidos para cada amostra analisada são mostrados no Anexo I

#### **4.2.2. Análises por espectroscopia de infravermelho (FTIR)**

As análises realizadas por espectroscopia de infravermelho apresentaram bandas características para as substâncias estudadas. Uma pequena fração de cristais pulverizados foi levada diretamente ao amostrador ATR sem qualquer pré-tratamento. Os espectros de infravermelho são apresentados no Anexo I, sendo que, a seguir, são mostrados como exemplo o espectro de referência da metilona (Figura 28), e o obtido a partir da análise de cristais da amostra (Figura 29), com as respectivas atribuições (Tabela 25).

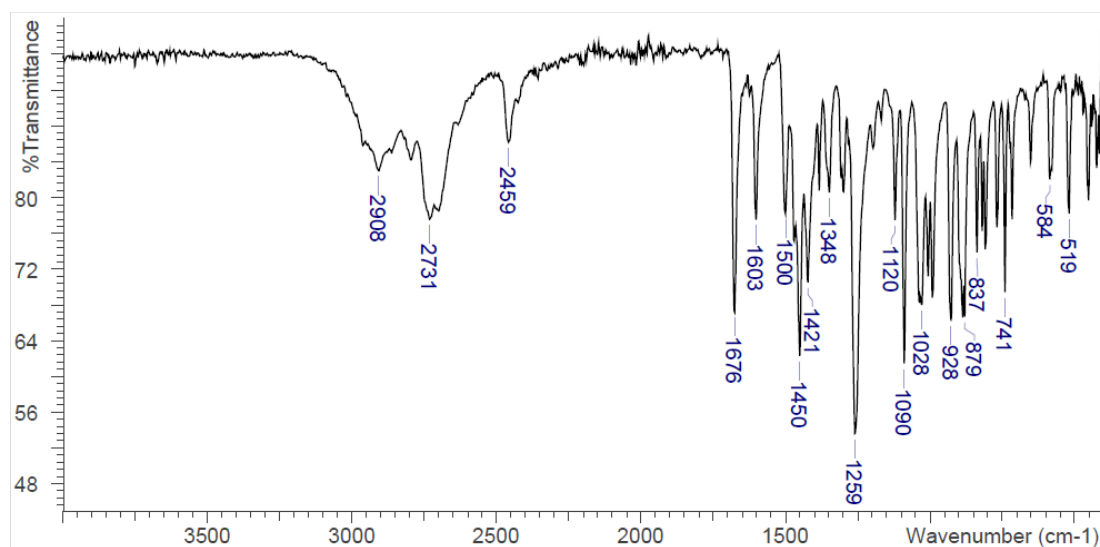


Figura 28. Espectro de ATR-FTIR de referência para a metilona [115].

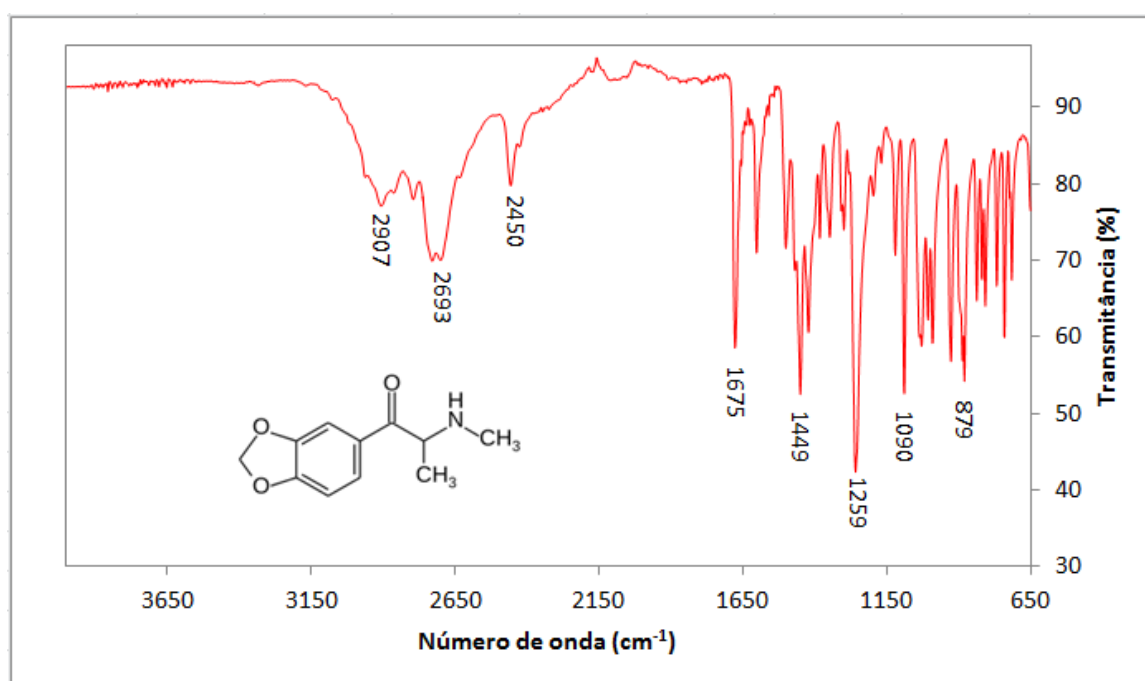


Figura 29. Espectro de ATR-FTIR obtido de cristais apreendidos.

Tabela 25. Atribuição das bandas de absorção de infravermelho à estrutura da metilona

<b>v máx.</b>	<b>Atribuição</b>
879	Deformação $\delta$ C-H aromático
1090	Estiramento $\nu$ C-O éter
1259	Estiramento $\nu$ C-N alifático
1449	Deformação $\delta$ CH <sub>3</sub> alifático
1675	Estiramento $\nu$ C=O
2693	Estiramento simétrico $\nu$ CH <sub>2</sub>
2907	Estiramento $\nu$ N-H amina secundária

### 4.2.3. Análises por ressonância magnética nuclear (NMR)

As análises por NMR foram empregadas na identificação e confirmação da estrutura molecular das substâncias presentes nas amostras selecionadas. Por outro lado, a pureza das amostras de cristais relacionadas na Tabela 24 acima, utilizada na obtenção de padrões, foi determinada empregando ressonância magnética nuclear quantitativa (qNMR) com o uso de ácido maléico como padrão interno [75]. O teor de cada substância é mostrado na Tabela 26. É importante destacar que o procedimento de quantificação por qNMR foi realizado em colaboração com o Instituto Nacional de Criminalística da Polícia Federal (INC), em Brasília (DF), onde a metodologia foi desenvolvida e validada em trabalhos realizados anteriormente, com amostras de drogas de abuso naquela instituição [75,143]. Dessa forma, as amostras de metilona, etilona, N-etilpentilona, MDMA e clobenzorex foram quantificadas pelo INC e os resultados foram fornecidos para uso nesse estudo.

Tabela 26. Pureza percentual para as amostras de metilona, etilona, clobenzorex, N-etilpentilona e MDMA determinada por qNMR

Substância	Massa (mg)	qNMR (%)
Metilona	63,86	98,43
Etilona	63,96	87,31
Clobenzorex	94,46	86,0
N-etilpentilona	60,51	96,05
MDMA	61,25	90,75

qNMR é uma técnica de quantificação bastante precisa, na qual a pureza real da amostra ( $P_{amostra}$ ) é determinada considerando o valor da área integrada do sinal de  $^1\text{H}$  selecionado ( $A_{ab}$ ), o número de prótons integrados ( $nH$ ), a massa molecular

(MM) e a massa pesada (m), tanto do analito como do padrão interno, conforme mostrado na Equação 1, a seguir:

$$P_{amostra} = \frac{A_{ab\ analito}}{A_{ab\ PI}} \times \frac{nH_{PI}}{nH_{analito}} \times \frac{MM_{analito}}{MM_{PI}} \times \frac{m_{PI}}{m_{amostra}} \times P_{PI}$$

Equação 1. Expressão utilizada na determinação da pureza por qNMR [75]

Dessa forma, levamos em consideração os valores de pureza determinados por qNMR, para o uso dessas amostras como padrão analítico, no desenvolvimento e validação dos métodos usados na determinação de drogas sintéticas nesse estudo [143]. Para a identificação das substâncias por NMR os valores de deslocamento químico ( $\delta$  ppm) nos espectros de  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) e  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) são mostrados nas Tabelas 29 a 31 a seguir, onde foram comparados com valores descritos em trabalhos publicados na literatura ou em relatórios técnicos. A numeração dos átomos de carbono não seguiu nenhuma norma ou recomendação oficial. O objetivo dessa numeração foi facilitar a identificação dos átomos de carbono e hidrogênio nas estruturas dos compostos estudados. Os espectros monodimensionais (1D) de  $^1\text{H}$ -NMR e  $^{13}\text{C}$ -NMR são apresentados no Anexo I.

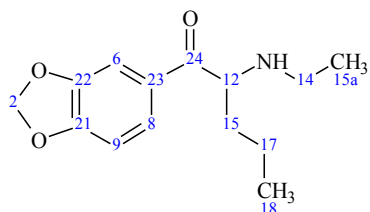


Tabela 27. Estrutura molecular e valores experimentais de deslocamento químico ( $\delta$  ppm) de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para N-etilpentilona em comparação com valores de referência [124]

Posição	$^1\text{H}$ (ppm)	$^1\text{H}$ (ppm) <sup>124</sup>	Multip.	Multip. <sup>124</sup>	$J$ (Hz)	$J$ (Hz) <sup>124</sup>	$^{13}\text{C}$ (ppm)	$^{13}\text{C}$ (ppm) <sup>124</sup>
2	6.13	6.12	dd, 2H	s, 2H	4.22, 0.92	-	102.64	104.0
6	7.47	7.51	d, 1H	d, 1H	1.83	1.7	108.07	108.9
8	7.69	7.74	dd, 1H	dd, 1H	1.83, 8.44	1.7, 8.1	125.8	127.2
9	7.03	7.01	d, 1H	d, 1H	8.25	8.07	107.47	109.5
10	-	-	-	-	-	-	193.28	194.6
12	5.06	5.11	t, 1H	t, 1H	5.5, 3.3	5.6	61.34	62.7
14	3.12	3.11	m, 2H	m, 2H	-	3.03	41.94	43.3
15	1.98	1.96	dt, 2H	m, 2H	7.43, 5.27	-	32.77	34.1
15a	1.33	1.35	t, 3H	t, 3H	7.34	7.4	10.28	11.6
17	1.33	1.37	t, 2H	m, 2H	7.34	1.26	17.3	18.7
18	0.85	0.90	t, 3H	t, 3H	0.34	7.2	12.72	14.1
21	-	-	-	-	-	-	153.72	155.1
22	-	-	-	-	-	-	148.95	150.3
23	-	-	-	-	-	-	128.46	129.8
24	-	-	-	-	-	-	193.28	194.6

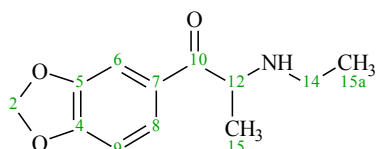


Tabela 28. Estrutura molecular e valores experimentais de deslocamento químico ( $\delta$  ppm) de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para etilona em comparação com valores de referência [112]

Posição	$^1\text{H}$ (ppm)	$^1\text{H}$ (ppm) <sup>112</sup>	Multip.	Multip. <sup>112</sup>	$J$ (Hz)	$J$ (Hz) <sup>112</sup>	$^{13}\text{C}$ (ppm)	$^{13}\text{C}$ (ppm) <sup>112</sup>
2	6.15	6.12	m, 2H	s, 2H	-	-	105.36	104.0
4	-	-	-	-	-	-	156.31	155.0
5	-	-	-	-	-	-	151.15	150.3
6	7.49	7.50	d, 1H	d, 1H	1.83	1.8	110.73	109.0
7	-	-	-	-	-	-	129.54	127.2
8	7.70	7.72	dd, 1H	dd, 1H	1.83, 8.44	1.8, 8.2	129.38	128.7
9	7.06	7.01	d, 1H	d, 1H	8.25	8.2	111.36	109.0
10	-	-	-	-	-	-	198.21	195.0
12	5.06	5.08	q, 1H	q, 1H	7.15	7.2	60.46	58.9
14	3.13	3.11	m, 2H	m, 2H	-	7.3, 12.3	44.10	42.4
15	1.62	1.57	d, 2H	d, 2H	7.15	7.2	18.71	16.9
15a	1.36	1.37	t, 2H	t, 2H	7.34	7.3	13.46	11.7

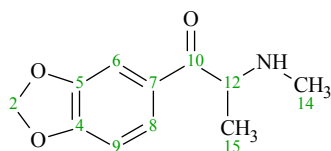


Tabela 29. Valores experimentais de deslocamento químico ( $\delta$  ppm) de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para metilona em comparação com valores de referência [113]

Posição	$^1\text{H}$ (ppm)	$^1\text{H}$ (ppm) <sup>[113]</sup>	Multip.	Multip. <sup>[113]</sup>	$J$ (Hz)	$J$ (Hz) <sup>[113]</sup>	$^{13}\text{C}$ (ppm)	$^{13}\text{C}$ (ppm) <sup>[113]</sup>
2	6.15	6.19	dd, 2H	s, 2H	3.67, 1.1	-	105.49	102.4
4	-	-	-	-	-	-	156.43	152.7
5	-	-	-	-	-	-	151.28	148.2
6	7.49	7.53	d, 1H	d, 1H	1.83	1.4	110.86	107.9
7	-	-	-	-	-	-	129.68	127.4
8	7.69	7.69	dd, 1H	dd, 1H	1.83, 8.44	1.4, 8.2	129.38	125.8
9	7.06	7.13	d, 1H	d, 1H	8.25	8.2	111.50	108.5
10	-	-	-	-	-	-	198.40	194.1
12	5.02	5.08	q, 1H	q, 1H	7.15	7.1	62.26	57.9
14	2.80	2.55	s, 3H	s, 3H	-	-	33.82	30.6
15	1.62	1.43	d, 3H	d, 3H	7.15	7.1	18.54	15.7

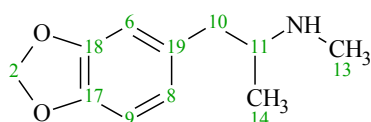


Tabela 30. Valores experimentais de deslocamento químico ( $\delta$  ppm) de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para MDMA em comparação com valores de referência [114]

Posição	$^1\text{H}$ (ppm)	$^1\text{H}$ (ppm) <sup>114</sup>	Multip.	Multip. <sup>114</sup>	$J$ (Hz)	$J$ (Hz) <sup>114</sup>	$^{13}\text{C}$ (ppm)	$^{13}\text{C}$ (ppm) <sup>114</sup>
2	5.96	5.97	s, 2H	s, 2H	-	-	101.1	102.60
4	-	-	-	-	-	-	147.01	148.48
5	-	-	-	-	-	-	148.2	149.68
6	6.83	6.84	d, 1H	d, 1H	1.47	1.8	109.02	110.62
7	-	-	-	-	-	-	129.18	130.81
8	6.78	6.78	dd, 1H	dd, 1H	7.89, 1.85	7.9, 1.8	122.24	123.82
9	6.88	6.88	d, 1H	d, 1H	7.89	7.9	108.08	109.59
10	2.83	2.83	dd, 2H	dd, 2H	14.03, 7.79	14.1, 7.9	38.54	40.01
11	3.48	3.48	m, 1H	m, 1H	-	-	56.46	58.00
13	2.7	2.7	s, 3H	s, 3H	-	-	29.53	31.07
14	1.27	1.27	d, 3H	d, 3H	6.65	6.6	14.83	15.81

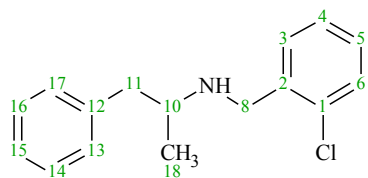


Tabela 31. Valores experimentais de deslocamento químico ( $\delta$  ppm) de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para clobenzorex em comparação com valores de referência [116]

Posição	$^1\text{H}$ (ppm)	$^1\text{H}$ (ppm) <sup>116</sup>	Multip.	Multip. <sup>116</sup>	J (Hz)	J (Hz) <sup>116</sup>	$^{13}\text{C}$ (ppm)	$^{13}\text{C}$ (ppm) <sup>116</sup>
1	-	-	-	-	-	-	131.50	130.51
2	-	-	-	-	-	-	137.05	136.05
3	7.51	7.53	dd, 1H	dd, 1H	1.8; 1.8	7.6; 1.7	134.88	133.78
4	7.51	7.53	m, 1H	ddd, 1H	-	8.1; 7.6; 1.7	134.44	132.40
5	7.44	7.43	m, 1H	ddd, 1H	-	8.1; 7.6; 1.0	130.77	129.47
6	7.57	7.56	dd, 1H	dd, 1H	8.07; 1.1	8.1; 1.0	132.93	131.93
8	4.46	4.45	m, 2H	dd, 2H	-	13.4	48.92	48.93
10	3.74	3.73	m, 1H	ddq, 1H	-	-	58.98	58.99
11	2.95	2.92	dd, 2H	dd, 2H	13.85; 8.89	13.8; 5.8	41.48	40.42
12	-	-	-	-	-	-	138.72	138.62
13	7.34	7.32	m, 1H	dd, 1H	-	7.0; 1.4	132.28	131.28
14	7.44	7.43	m, 1H	m, 1H	-	-	131.94	131.95
15	7.39	7.38	m, 1H	tt, 1H	-	7.5; 1.4	130.37	129.32
16	7.44	7.43	m, 1H	m, 1H	-	-	131.94	131.95
17	7.34	7.32	m, 1H	dd, 1H	-	7.0; 1.4	132.28	131.28
18	1.39	1.39	d, 3H	d, 3H	6.6	6.6	18.28	18.29

Em relação à catinona N-etilpentilona, comprimidos de *ecstasy* e cristais contendo essa substância foram apreendidos na Bahia e em Sergipe a partir de 2016. Essa droga foi amplamente distribuída no Brasil, entre 2016 e 2019, quando foram relatados casos de intoxicações graves no estado de São Paulo e casos fatais em Sergipe e no Distrito Federal. Em julho de 2017, o primeiro relato de intoxicação fatal pelo uso de N-etilpentilona no Brasil ocorreu em Aracaju, após a realização da análise toxicológica no CIATox/UNICAMP em uma amostra de sangue *post-mortem* de um homem de 32 anos, que fez uso dessa substância em uma festa *rave*. Outros casos de intoxicações graves pelo uso dessa droga, com perda da visão e complicações neurológicas, foram relatados no interior de São Paulo no mesmo ano [139].



Figura 30. Comprimidos de *ecstasy* contendo N-etilpentilona apreendidos no estado de Sergipe em 2016

Em junho de 2018, o segundo caso de intoxicação fatal por ingestão de N-etilpentilona foi relatado pela Polícia Civil do Distrito Federal (PCDF), onde uma jovem de 19 anos morreu após fazer uso da droga ingerindo bebida alcoólica [140].

Esses casos demonstram o potencial nocivo das novas substâncias psicoativas, principalmente pela escassez de estudos relacionados à farmacologia e toxicologia dessas drogas e pela variedade de compostos presentes em comprimidos, selos e outros materiais comercializados de forma ilícita [15].



#### 4.2.4. Conclusões

A partir das análises de amostras de cristais, utilizando GC-MS, FTIR e NMR, foram identificadas cinco substâncias, sendo três catinonas e duas fenetilaminas, em graus de pureza variando entre 86,0 e 98,4%. Essas substâncias se juntam às dezesseis que já haviam sido identificadas na etapa anterior do trabalho, descrita na seção 4.1, totalizando assim vinte e uma substâncias, sendo dezenove novas substâncias psicoativas e duas drogas sintéticas clássicas. Uma linha do tempo relacionando as substâncias identificadas na Bahia e Sergipe, pela primeira vez no período estudado, é apresentada na Figura 31 a seguir.

O uso de amostras de cristais, após a determinação da sua pureza, como padrões de referência, é uma estratégia que tem demonstrado excelentes resultados na substituição de padrões analíticos certificados, considerando a pouca disponibilidade no mercado nacional e a dificuldade de aquisição. Com esses padrões é possível desenvolver e validar métodos analíticos para determinação dessas drogas em novas apreensões e em material biológico de vítimas de intoxicação, no contexto da toxicologia forense [129].

Por outro lado, a disponibilidade desses padrões no contexto forense poderá auxiliar na identificação de novas drogas apreendidas e que estão em circulação em determinada região do país. Essa informação é bastante relevante para os órgãos de segurança pública, considerando que o surgimento de novas substâncias psicoativas que não são listadas na legislação que proíbe o uso de substâncias proscritas, pode resultar em impunidade no âmbito do tráfico de drogas [4].

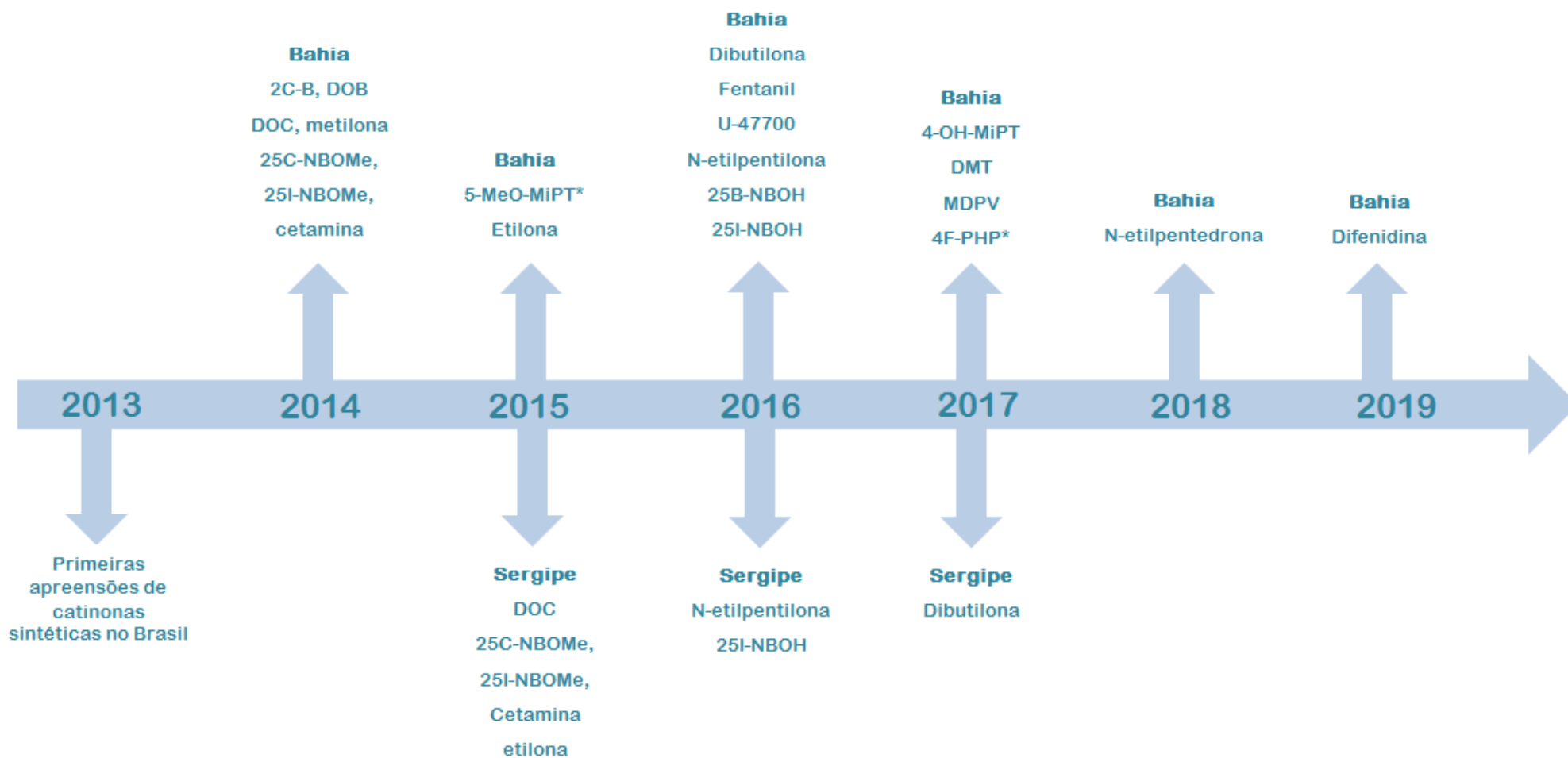


Figura 31. Novas substâncias psicoativas identificadas por GC-MS e RMN pela primeira vez na Bahia e em Sergipe no período de 2014 a 2019

Por fim, é indispensável o uso de padrões de referência no contexto da toxicologia forense. A identificação e a quantificação de diversas substâncias de interesse toxicológico em material biológico dependem da disponibilidade desses materiais para atestar a possível causa da morte por intoxicação, como ficou demonstrado no caso fatal ocorrido em Sergipe em 2017 [139].

### **4.3. Determinação de estimulantes do tipo anfetamina, catinonas sintéticas e adulterantes em comprimidos de ecstasy empregando GC-MS**

Os comprimidos de *ecstasy* selecionados para análise foram apreendidos em sete cidades da Bahia e Sergipe, incluindo as capitais Salvador e Aracaju, onde o maior número de amostras foi apreendido. Foram selecionados 101 comprimidos, a partir da triagem previamente realizada nos laboratórios forenses envolvidos nesse estudo, empregando o método analítico por GC-MS para determinação de 12 substâncias comumente encontradas nesses materiais: sete estimulantes do tipo anfetamina (anfetamina, metanfetamina, fenproporex, clobenzorex, MDA, MDMA e MDEA), três catinonas sintéticas (metilona, etilona e N-etilpentilona) e dois adulterantes (cafeína e lidocaína).

Considerando a boa estabilidade térmica dessas moléculas, frente às temperaturas empregadas na cromatografia em fase gasosa, não foi necessário o uso de reações de derivatização, uma vez que essas substâncias possuem pontos de ebulição compatíveis com o método. Essa técnica, além de apresentar maior especificidade quando utilizado o modo SIM na identificação e quantificação de drogas e fármacos, oferece sensibilidade analítica aceitável, exigindo pequenas quantidades de padrões analíticos e de amostras durante as análises.

As figuras de mérito avaliadas foram aquelas descritas na seção 3.5.2 e os resultados da validação desses parâmetros serão mostrados. Os resultados obtidos a partir das análises de comprimidos para determinação das substâncias de interesse, com uso de padrão interno, serão apresentados a seguir. Considerando os compostos inicialmente incluídos no método, não foram detectados nas amostras o anestésico lidocaína e o estimulante fenproporex, muito utilizado no passado como anorexígeno [33].

### 4.3.1. Avaliação das figuras de mérito

Os dados relacionados à sensibilidade do método analítico e linearidade das curvas de calibração, são mostrados na Tabela 32. É importante destacar que, considerando o caráter heterocedástico observado, foi empregado o fator de ponderação ( $1/x^2$ ), de modo a obter a melhor linearidade para as curvas, com valores de coeficiente de correlação aceitáveis ( $r > 0,99$ ). Os limites de quantificação (LQ) foram de  $5 \mu\text{g.mL}^{-1}$  para ANF e MDA e de  $1 \mu\text{g.mL}^{-1}$  para as demais substâncias, enquanto os limites de detecção (LD) variaram entre  $0,4 - 1,0 \mu\text{g.mL}^{-1}$  considerando a relação sinal-ruído ( $S/N > 3$ ) para cada analito.

Tabela 32. Limites de detecção (LD), intervalo de trabalho, equações de regressão linear e coeficientes de determinação para as 12 substâncias de interesse.

Sigla	LD ( $\mu\text{g.mL}^{-1}$ )	Intervalo ( $\mu\text{g.mL}^{-1}$ )	Equação de regressão	r	Fator de ponderação	IS
ANF	1,0	5 - 100	$y = 0,0208x - 0,0323$	0,9974	$1/x^2$	DFA
MET	0,5	1 - 100	$y = 0,0720x - 0,0859$	0,9909	$1/x^2$	DFA
MDA	1,0	5 - 100	$y = 0,0191x - 0,0411$	0,9890	$1/x^2$	DFA
MDMA	0,5	1 - 100	$y = 0,0384x - 0,0973$	0,9961	$1/x^2$	DFA
MDEA	0,4	1 - 100	$y = 0,0564x - 0,150$	0,9938	$1/x^2$	DFA
bk-MDMA	0,5	1 - 100	$y = 0,0414x - 0,1804$	0,9953	$1/x^2$	DFA
bk-MDEA	0,4	1 - 100	$y = 0,1101x - 0,2698$	0,9854	$1/x^2$	DFA
LID	0,4	1 - 100	$y = 0,1259x - 0,3129$	0,9969	$1/x^2$	DFA
CAF	0,4	1 - 100	$y = 0,0311x - 0,0418$	0,9960	$1/x^2$	DFA
FEN	0,4	1 - 100	$y = 0,108x - 0,1091$	0,9935	$1/x^2$	DFA
NEP	0,4	1 - 100	$y = 0,0894x - 0,2281$	0,9914	$1/x^2$	DFA
CBZ	0,4	1 - 100	$y = 0,0193x - 0,0153$	0,9974	$1/x^2$	DFA

A precisão intradia foi avaliada a partir da análise de seis replicatas de cada substância de interesse, preparadas a partir do padrão analítico, no mesmo dia. Por outro

lado, a precisão interdia foi avaliada durante três dias seguidos, a partir da análise em triplicata de cada substância de interesse. O desvio padrão relativo em triplicata deve ser aceitável para o método ( $RSD \pm 20\%$ ). Para avaliar a exatidão do método, foram preparados de forma independente dos níveis das curvas de calibração, controles em três níveis de concentração (baixo, médio e alto) em triplicatas.

A exatidão foi expressa como um percentual da diferença entre o valor médio dos controles e a concentração nominal, considerando o erro aceitável para os três níveis ( $\pm 20\%$ ). Os resultados são apresentados na Tabela 33 a seguir.

O cromatograma obtido no modo SIM para as 12 substâncias estudadas e o padrão interno (DFA) é apresentado na Figura 32, de acordo com as condições de análise estabelecidas para o método na seção 3.5.1. A separação cromatográfica de todas as substâncias foi obtida entre 1,93 e 11,43 minutos, em um tempo total de 13 minutos.

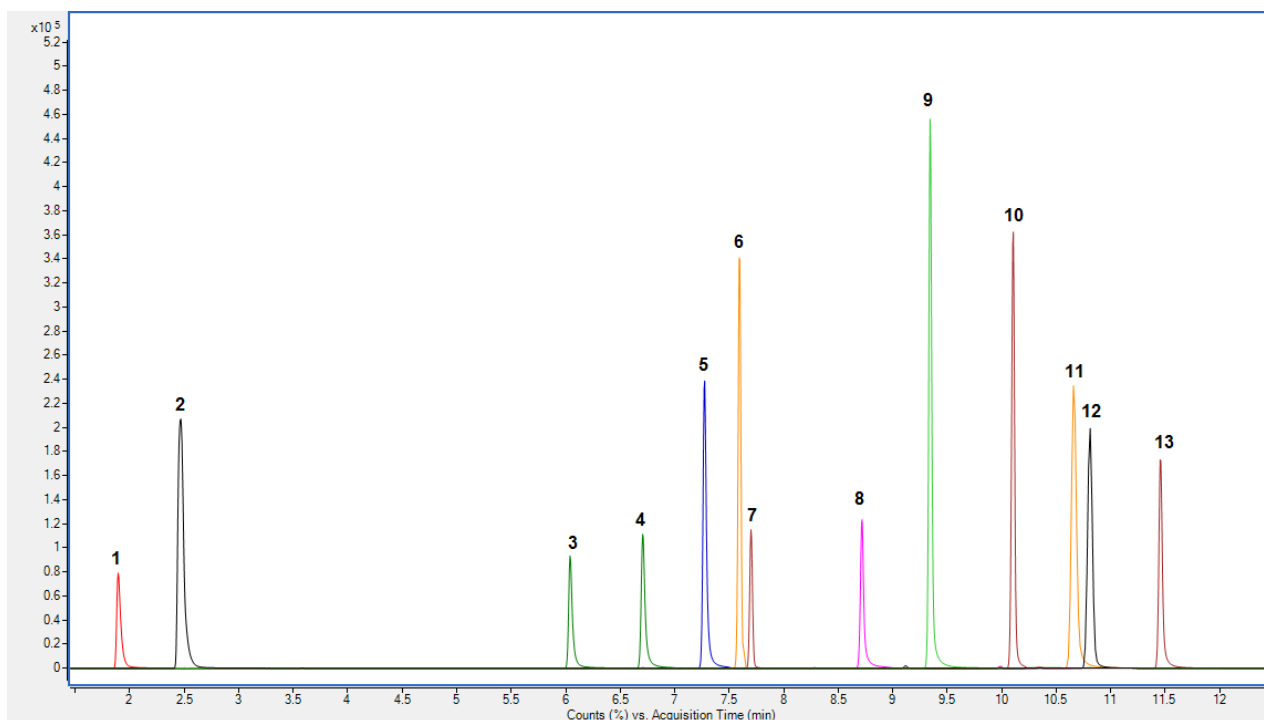


Figura 32. Cromatograma obtido no modo SIM para as 12 substâncias estudadas e o padrão interno (IS), na concentração de  $50 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ : (1) ANF, (2) MET, (3) MDA, (4) MDMA, (5) MDEA, (6) FEN, (7) DFA, (8) bk-MDMA, (9) bk-MDEA, (10) CAF, (11) LID, (12) NEP, (13) CBZ. Condições de análise: coluna Agilent J&W HP-5ms Ultra Inert (5%-fenil-metil-polisiloxano) 15 m x 0.25 mm x 0.25  $\mu\text{m}$ ; temperatura do forno: início em  $100^\circ\text{C}$  (2 min), taxa de  $20^\circ\text{C}/\text{min}$  até  $200^\circ\text{C}$  e final a  $200^\circ\text{C}$  (1 min);

Tabela 33. Precisão intradia e interdia e exatidão para os compostos de interesse em três níveis de concentração (CB=controle baixo; CM=controle médio; CA=controle alto)

<b>Analitos</b>	<b>Níveis</b>	<b>Intradia (RSD%)</b>	<b>Interdia (RSD%)</b>	<b>Exatidão (%)</b>
<b>ANF</b>	CB (10 µg.mL <sup>-1</sup> )	3,2	11,6	84,5
	CM (20 µg.mL <sup>-1</sup> )	3,4	4,7	97,5
	CA (50 µg.mL <sup>-1</sup> )	3,6	4,6	97,2
<b>MET</b>	CB (5 µg.mL <sup>-1</sup> )	3,5	7,1	93,8
	CM (20 µg.mL <sup>-1</sup> )	5,7	12,4	80,9
	CA(50 µg.mL <sup>-1</sup> )	8,1	8,3	91,3
<b>MDA</b>	CB (10 µg.mL <sup>-1</sup> )	6,6	10,8	89,4
	CM (20 µg.mL <sup>-1</sup> )	8,3	7,9	84,2
	CA(50 µg.mL <sup>-1</sup> )	2,4	6,9	84,1
<b>MDMA</b>	CB (5 µg.mL <sup>-1</sup> )	2,2	2,7	92,0
	CM (20 µg.mL <sup>-1</sup> )	4,6	5,8	82,4
	CA(50 µg.mL <sup>-1</sup> )	2,3	8,3	89,1
<b>MDEA</b>	CB (5 µg.mL <sup>-1</sup> )	2,8	7,9	88,8
	CM (20 µg.mL <sup>-1</sup> )	8,3	8,9	91,7
	CA(50 µg.mL <sup>-1</sup> )	4,5	8,4	85,7
<b>bk-MDMA</b>	CB (5 µg.mL <sup>-1</sup> )	7,1	7,2	92,8
	CM (20 µg.mL <sup>-1</sup> )	3,2	4,3	93,6
	CA(50 µg.mL <sup>-1</sup> )	7,3	9,9	82,1
<b>bk-MDEA</b>	CB (5 µg.mL <sup>-1</sup> )	9,1	10,8	83,0
	CM (20 µg.mL <sup>-1</sup> )	7,1	11,9	88,7
	CA(50 µg.mL <sup>-1</sup> )	5,4	4,1	90,1
<b>LID</b>	CB (5 µg.mL <sup>-1</sup> )	3,7	4,1	85,8
	CM (20 µg.mL <sup>-1</sup> )	4,3	6,5	92,5
	CA(50 µg.mL <sup>-1</sup> )	4,8	6,2	93,4
<b>CAF</b>	CB (5 µg.mL <sup>-1</sup> )	7,8	9,4	88,6
	CM (20 µg.mL <sup>-1</sup> )	2,6	5,9	98,6
	CA(50 µg.mL <sup>-1</sup> )	2,4	4,7	92,2
<b>FEN</b>	CB (5 µg.mL <sup>-1</sup> )	2,5	5,6	94,4
	CM (20 µg.mL <sup>-1</sup> )	2,2	2,9	97,3
	CA(50 µg.mL <sup>-1</sup> )	3,7	8,8	91,6
<b>NEP</b>	CB (5 µg.mL <sup>-1</sup> )	7,8	9,5	81,2
	CM (20 µg.mL <sup>-1</sup> )	4,3	5,3	95,7
	CA(50 µg.mL <sup>-1</sup> )	2,5	7,2	90,1
<b>CBZ</b>	CB (5 µg.mL <sup>-1</sup> )	8,3	12,3	81,2
	CM (20 µg.mL <sup>-1</sup> )	5,9	8,5	91,9
	CA(50 µg.mL <sup>-1</sup> )	2,3	3,5	90,8

#### 4.3.2. Análise de comprimidos de *ecstasy* por GC-MS

Foram analisados 61 comprimidos apreendidos na Bahia e 40 comprimidos apreendidos em Sergipe, entre os anos de 2014 e 2019. Todas as amostras foram analisadas em triplicata, sendo as quantidades expressas como a média dessas medidas (mg/comprimido). Conforme apresentado na Tabela 34, os resultados obtidos demonstram que há uma variedade de substâncias nessas amostras, tendo sido identificadas e quantificadas nove substâncias de interesse, em pelo menos um comprimido: anfetamina, cafeína, etilona, MDA, MDEA, MDMA, metanfetamina, metilona e N-etilpentilona. Outras substâncias, identificadas de forma isolada em alguns comprimidos, ou seja, sem a presença de outros compostos, foram dibutilona (n=1), teofilina (n=3) e 2C-B (n=4). Por outro lado, algumas das substâncias incluídas no método não foram encontradas em nenhuma amostra analisada, a exemplo de fenproporex e lidocaína.

Tabela 34. Quantidades das substâncias psicoativas encontradas nos comprimidos de *ecstasy* analisados.

Substância	Faixa de concentração (mg/comp.)	Média	N
Anfetamina	16,6 – 20,9	18,8	2
Cafeína	5,4 – 217,7	46,4	36
Etilona	6,4 – 15,9	14,6	11
MDA	24,3 – 84,7	46,9	16
MDEA	9,8 – 10,7	10,2	2
MDMA	21,3 – 187,1	76,0	59
Metanfetamina*	24,6	24,5	1
Metilona	9,8 – 11,7	10,7	2
N-etilpentilona	7,7 – 87,2	29,4	12

\* Amostra única analisada em triplicata;

A Tabela 1, do Anexo II, apresenta os resultados quantitativos para cada amostra analisada, indicando a estampa característica do comprimido, a sua massa, o código de



cada amostra e as quantidades das substâncias presentes. Cabe destacar que os códigos das amostras seguiram a descrição: Sigla do estado + n° da amostra + ano (p.e. SE04\_15). Conforme apresentado no gráfico da Figura 33 abaixo, em torno de 57% das amostras analisadas possuíam MDMA em sua composição, sendo esta a substância psicoativa mais encontrada atualmente em comprimidos de *ecstasy*, de acordo com relatórios do UNODC e EMCDDA [144,145]. Apesar do que foi observado entre 2007 e 2011, com o decréscimo na identificação de MDMA em comprimidos de *ecstasy* coincidindo com o gradual surgimento de NSP, como piperazinas, catinonas sintéticas e fenetilaminas, a partir de 2011 o MDMA ressurge como principal componente do *ecstasy*. Entretanto, algumas características desses comprimidos foram modificadas, de modo a torná-los mais atrativos para os jovens usuários dessa droga, tais como formatos tridimensionais que acompanham as figuras estampadas nas faces dos comprimidos, cores brilhantes e atrativas e logos que representam marcas famosas, como “UPS”, “Rolex”, “TAG Heuer”, “Netflix”, “Instagram”, “Louis Vuitton”, “Twitter”, dentre outras, como observado na Tabela 1 do Anexo II [146].

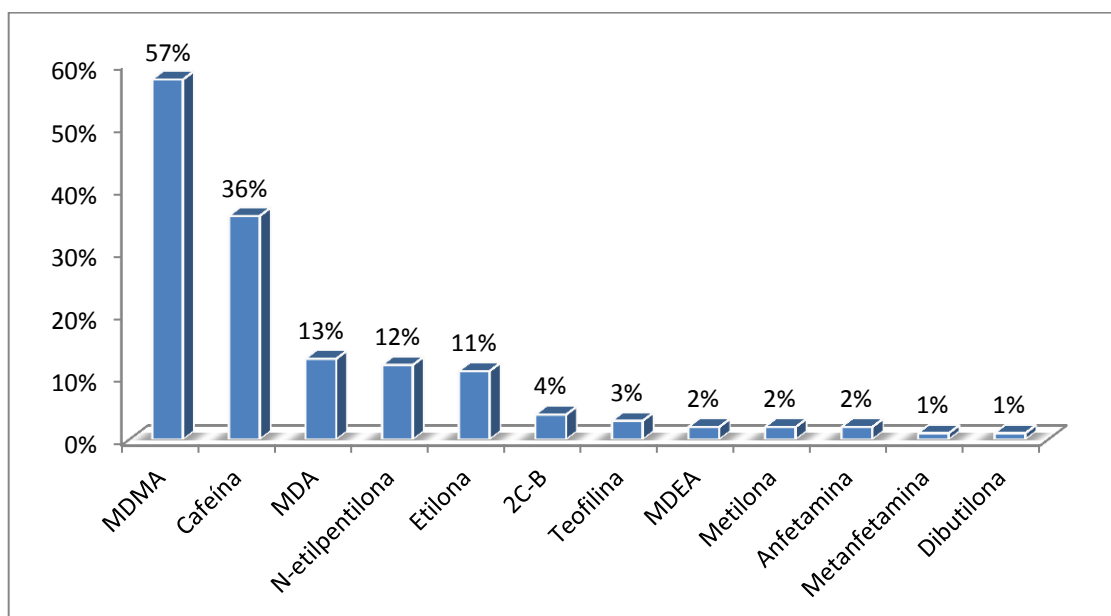


Figura 33. Frequência relativa das substâncias identificadas em comprimidos de *ecstasy* apreendidos na Bahia e em Sergipe (n=101)

Além disso, em paralelo às mudanças no aspecto físico dos comprimidos de *ecstasy* observadas nos últimos anos, a massa dos comprimidos e a quantidade de MDMA por comprimido também aumentaram.

Estudos realizados nos anos 2000 demonstraram que a quantidade de MDMA por comprimido era de aproximadamente 60 mg, enquanto na década de 2010 houve um aumento considerável, para cerca de 113 mg de MDMA por comprimido [71,146]. As análises realizadas nesse estudo, no período considerado, demonstraram que a quantidade de MDMA variou de 21,3 mg - 187,1 mg por comprimido. Esses resultados são semelhantes àqueles publicados recentemente, nos quais foram reportadas quantidades de MDMA que variaram de 69,8 mg - 166,5 mg em comprimidos apreendidos no Reino Unido [77]. A variação na quantidade de MDMA, entre 2014 e 2019, nas amostras analisadas neste trabalho é apresentada no gráfico da Figura 34 a seguir.

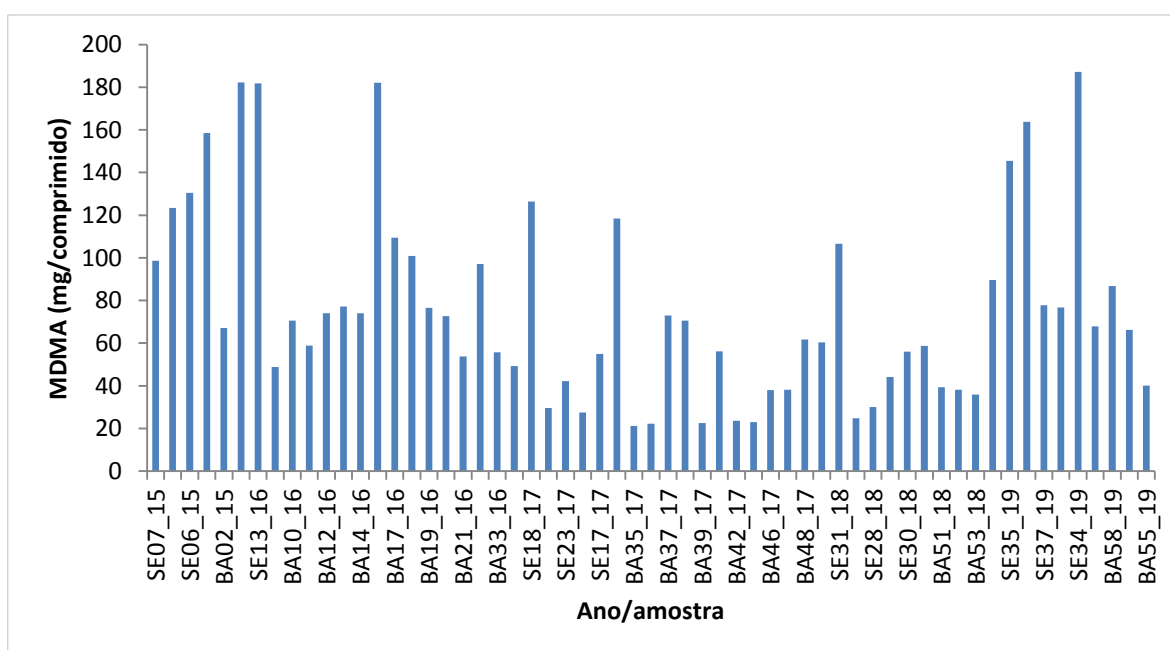


Figura 34. Quantidade de MDMA (mg/comprimido) determinada em comprimidos de *ecstasy* apreendidos na Bahia e em Sergipe (n=101)

Além do MDMA, a cafeína foi identificada em 36% das amostras analisadas, sendo este o principal adulterante encontrado em comprimidos de *ecstasy*. Outras 10 substâncias foram também identificadas, porém em um percentual menor (Figura 35). É importante destacar que a catinona sintética N-etilpentilona foi identificada em 12% das amostras apreendidas a partir de 2016, período no qual essa substância foi identificada pela primeira vez no Brasil [139].

O aspecto relacionado à mistura de MDMA, catinonas sintéticas e adulterantes, a exemplo da cafeína, é de grande importância para a toxicologia forense. A ingestão de múltiplas substâncias psicoativas pode levar a sérias consequências para a saúde do usuário, tais como taquicardia, hipertensão, hipertermia e desidratação. Dessa forma, o contínuo e progressivo aumento na adulteração de drogas comuns, tem provocado muitos casos de overdose, às vezes com consequências fatais [77].

Outra característica observada na composição dos comprimidos de *ecstasy*, ao longo deste estudo, foi a presença de duas ou mais drogas sintéticas e adulterantes em uma única amostra, como mostrado na Figura 35.

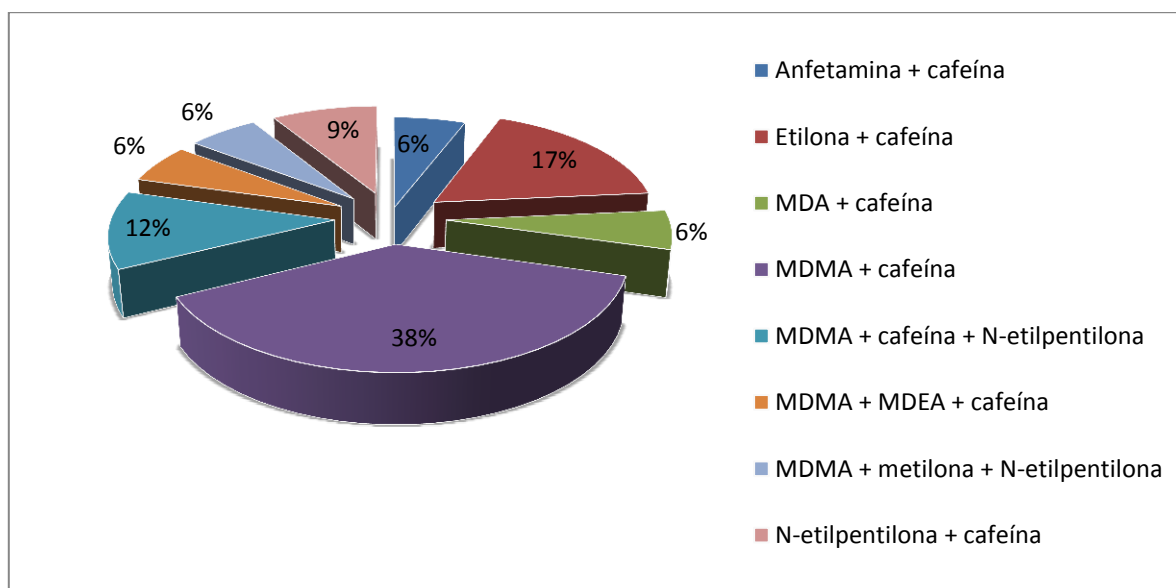


Figura 35. Percentual de ocorrência de misturas de substâncias identificadas, em comprimidos de *ecstasy* apreendidos na Bahia e em Sergipe (n=34)

Conforme a figura anterior, em 34 comprimidos foi observada algum tipo de mistura de duas ou mais substâncias psicoativas, de um total de 101 amostras analisadas. A maior parte dos comprimidos possuía MDMA e cafeína, uma característica já observada em estudos anteriores. A verdadeira razão para a inclusão desse adulterante é desconhecida, mas pode ser justificada considerando os efeitos estimulantes provocados pela cafeína para compensar uma eventual dose mais baixa do MDMA ou de outra droga [77,147]. Por outro lado, a cafeína quantificada em 36 comprimidos apresentou uma ampla variação de quantidade por comprimido, entre 5,4 - 217,7 mg, associada ou não a alguma outra substância (Tabela 1 do Anexo II).

Outras combinações também foram observadas, a exemplo de catinonas sintéticas, anfetamina e MDA com cafeína, sempre levando em consideração a mesma justificativa apresentada para o MDMA: a adição de cafeína como estimulante para compensar a pequena quantidade da substância ilícita. Entretanto, a combinação de duas catinonas (metilona e N-etilpentilona) e MDMA, identificada em cerca de 6% das amostras que apresentaram misturas (Figura 37), corrobora os dados apresentados em um amplo estudo realizado na Europa [12].

De acordo com esse estudo, alguns adulterantes empregados para aumentar a massa e o volume do comprimido, como benzocaína, lidocaína e cafeína, geralmente são adicionados em combinação com as catinonas, para mimetizar, realçar e potencializar os efeitos estimulantes dessas drogas sintéticas. Diante desse problema, desde 2014 no Reino Unido, as forças policiais estão autorizadas a apreender carregamentos desses materiais, que supostamente possam ser usados na produção de drogas [148,149].

A combinação de diversas substâncias em uma única amostra, mais especificamente a combinação de catinonas sintéticas, tem surgido como um grave problema de saúde pública, considerando o potencial nocivo dessas substâncias. Apesar das poucas informações disponíveis a respeito da farmacologia das catinonas, um recente

estudo demonstrou que a N-etilpentilona atua como um estimulante psicomotor, sendo capaz de induzir graves efeitos colaterais cardiovasculares e neurológicos, que podem ser fatais [139]. Comprimidos de *ecstasy* contendo N-etilpentilona, apreendidos em Aracaju em um período próximo àquele em que houve uma morte fatal pelo uso dessa substância, possuíam cerca de 80 mg dessa droga (amostras SE09\_16 e SE10\_16), podendo representar um forte indício sobre a dose capaz de provocar intoxicações fatais.

Em um estudo recente, realizado em 2019, em que foram analisadas amostras de pó contendo misturas de MDMA e catinonas sintéticas, a exemplo de etilona e metilona, empregando um método de quantificação por qNMR, concentrações entre 0,71 mg e 6,54 mg (por 10 mg de pó) para etilona e 0,53 mg e 2,31 mg (por 10 mg de pó) para metilona foram determinadas [77]. Tais resultados corroboram aqueles encontrados neste estudo, com comprimidos apreendidos contendo essas substâncias, onde etilona e metilona foram encontradas com concentrações equivalentes a 0,8 mg/10 mg de comprimido e 0,5 mg/10 mg de comprimido, respectivamente.

Apesar da pequena quantidade de catinona por comprimido, a combinação intencional dessas substâncias em um único comprimido pode contribuir para o aumento dos casos de intoxicação, considerando o potencial psicoestimulante quando consumidas de forma simultânea [150].

### 4.3.3. Conclusões

O método analítico desenvolvido para determinação de doze substâncias de interesse, com o uso de DFA como padrão interno, foi validado obtendo-se valores de linearidade aceitáveis para os compostos de interesse ( $r > 0,98$ ). Os Limites de detecção (LD) variaram de 0,4 – 1,0  $\mu\text{g.mL}^{-1}$ , os limites de quantificação (LQ) foram de 5  $\mu\text{g.mL}^{-1}$  para ANF e MDA e de 1  $\mu\text{g.mL}^{-1}$  para as demais substâncias, enquanto a faixa de trabalho foi de 5 -100  $\mu\text{g.mL}^{-1}$  para ANF e MDA e, para as demais substâncias, de 1 – 100  $\mu\text{g.mL}^{-1}$ . Os valores de precisão interdia e intradia atenderam os limites do erro definido para o método ( $\text{RSD} \pm 20\%$ ) e a exatidão variou entre 80,9 – 98,9% dos valores nominais para os controles de baixa, média e alta concentração.

A partir das análises de 101 comprimidos de *ecstasy*, foram identificadas doze substâncias, das quais foram quantificadas nove delas, enquanto fenproporex, lidocaína e clobenzorex não foram encontradas nessas amostras. A substância psicoativa com maior prevalência foi o MDMA, com quantidades entre 27,3–187,1 mg/comprimido, encontradas em 57% das amostras analisadas. Quantidades de MDMA acima de 150 mg/comprimido têm sido encontradas nos últimos anos, o que pode contribuir para casos de intoxicações graves ou fatais pelo uso dessa droga.

Combinações de duas ou mais substâncias, como MDMA, cafeína, anfetamina, MDA e catinonas sintéticas foram identificadas em 34 amostras analisadas de comprimidos. A identificação de múltiplas substâncias em um único comprimido pode contribuir para o chamado policonsumo de drogas ilícitas que ocorre com maior frequência quando o usuário desconhece a composição da droga consumida.

#### **4.4. Determinação de clobenzorex e cafeína por GC-MS em comprimidos de *Nobésio* e avaliação de padrões de similaridade empregando características físicas, químicas e análises por PCA e HCA**

Nesse estudo foram analisados 102 comprimidos de *Nobésio*, apreendidos entre 2014 e 2019 em 17 diferentes cidades dos estados da Bahia e Sergipe. Foram realizadas medidas físicas de diâmetro, espessura e massa dos comprimidos, em combinação com dados de análise química e estatística multivariada, com o objetivo de verificar uma possível semelhança entre eles e, desse modo, avaliar a existência de um padrão de distribuição geográfica entre as cidades. Os resultados obtidos a partir das análises para determinação de CBZ e CAF com uso de padrão interno, em amostras de comprimidos apreendidos de *Nobésio*, assim como a caracterização física dos comprimidos, serão apresentados a seguir. Todas as amostras foram analisadas em triplicata e as análises foram realizadas empregando o mesmo procedimento de preparo de amostras descrito na seção 3.5 assim como o mesmo método analítico descrito na seção 3.5.2, os quais foram utilizados também nas análises de comprimidos de *ecstasy*.

##### **4.4.1. Determinação de CBZ e CAF**

Na maioria dos comprimidos analisados, CAF e CBZ foram as duas únicas substâncias ativas identificadas, com exceção da amostra JUA04, onde foi encontrada uma pequena quantidade de lidocaína. Entretanto, não foi possível afirmar se essa substância fazia parte da composição do comprimido que foi analisado, ou se derivou de uma contaminação, a partir do contato dessa amostra com outros materiais contendo essa substância em uma mesma apreensão. Os resultados para as concentrações de CAF e CBZ de todas as amostras analisadas são apresentados na Tabela 35 a seguir.

Tabela 35. Dados de identificação e concentrações de CAF e CBZ das amostras analisadas

N	Ano de apreensão	Código da amostra	CAF (mg/comp)	CBZ (mg/comp)
1	2014	FSA01	54,8 ± 1,1	30,2 ± 1,2
2	2014	FSA02	65,1 ± 2,1	34,5 ± 3,1
3	2014	JUA01	6,7 ± 0,1	24,1 ± 0,5
4	2014	VCA01	23,1 ± 0,3	19,3 ± 0,1
5	2014	VCA02	12,3 ± 1,1	13,2 ± 1,7
6	2015	AJU01	45,5 ± 3,3	21,4 ± 0,8
7	2015	AJU02	36,1 ± 2,2	23,7 ± 0,6
8	2015	AJU03	10,0 ± 1,2	20,6 ± 0,5
9	2015	AJU04	8,4 ± 0,9	17,6 ± 0,6
10	2015	BRU01	19,3 ± 0,4	20,1 ± 1,2
11	2015	BRU02	20,6 ± 1,4	21,9 ± 0,7
12	2015	EUN01	19,5 ± 0,7	9,3 ± 0,2
13	2015	EUN02	22,1 ± 2,3	9,7 ± 0,8
14	2015	EUN03	28,3 ± 2,4	15,7 ± 0,9
15	2015	IRC01	12,8 ± 0,8	13,2 ± 1,1
16	2015	IRC02	13,2 ± 1,2	25,2 ± 0,3
17	2015	IRC03	11,5 ± 0,1	18,7 ± 0,2
18	2015	IRC04	45,5 ± 3,7	20,9 ± 1,6
19	2015	IRC05	49,4 ± 3,2	19,6 ± 0,9
20	2015	ITA01	50,3 ± 2,5	22,1 ± 0,8
21	2015	ITB01	16,9 ± 0,5	17,3 ± 0,7
22	2015	ITB02	13,1 ± 0,8	19,9 ± 1,2
23	2015	ITB03	10,2 ± 0,4	17,7 ± 1,3
24	2015	ITB04	16,7 ± 0,7	8,2 ± 0,8
25	2015	JUA02	9,0 ± 0,7	18,8 ± 0,2
26	2015	JUA03	9,5 ± 0,1	19,0 ± 0,4
27	2015	PAF01	22,5 ± 0,5	10,5 ± 0,2
28	2015	PAF02	21,1 ± 0,9	10,5 ± 0,6
29	2015	PSG01	41,0 ± 0,4	19,5 ± 0,3
30	2015	TXF01	28,1 ± 1,1	16,0 ± 0,1
31	2015	TXF02	24,4 ± 0,9	12,8 ± 0,7
32	2015	VCA03	23,0 ± 0,5	11,8 ± 0,6
33	2015	VCA04	21,0 ± 0,8	12,9 ± 0,7
34	2015	VCA05	29,1 ± 1,1	28,8 ± 2,2
35	2015	VCA06	26,4 ± 1,2	19,5 ± 0,6
36	2015	VCA07	21,4 ± 1,6	14,6 ± 0,1
37	2015	VCA08	25,3 ± 0,2	14,9 ± 0,6
38	2015	VCA09	43,2 ± 1,3	20,3 ± 0,2
39	2015	VCA10	45,5 ± 2,1	24,1 ± 0,7



40	2015	VCA11	22,2 ± 0,9	9,3 ± 0,6
41	2016	BAR01	11,4 ± 0,6	10,1 ± 0,1
42	2016	BAR02	11,6 ± 0,7	10,9 ± 0,4
43	2016	IBO01	13,6 ± 0,6	10,2 ± 0,3
44	2016	IBO02	14,1 ± 0,9	10,8 ± 0,8
45	2016	IBO03	117,4 ± 5,3	13,2 ± 0,3
46	2016	IBO04	23,3 ± 1,6	11,9 ± 0,7
47	2016	IRC06	28,0 ± 0,9	13,8 ± 1,2
48	2016	IRC07	28,2 ± 0,5	14,5 ± 1,5
49	2016	IRC08	18,3 ± 0,8	19,8 ± 0,7
50	2016	IRC09	20,4 ± 1,4	19,3 ± 0,6
51	2016	IRC10	37,7 ± 0,9	19,5 ± 0,2
52	2016	IRC11	36,4 ± 0,8	19,5 ± 0,7
53	2016	IRC12	21,4 ± 1,9	21,8 ± 1,3
54	2016	IRC13	24,9 ± 0,8	19,1 ± 0,2
55	2016	IRC16	113,7 ± 5,9	12,3 ± 0,3
56	2016	PSG02	12,3 ± 0,5	9,5 ± 0,3
57	2016	PSG03	13,2 ± 0,6	10,0 ± 0,6
58	2016	PSG04	4,9 ± 0,4	2,1 ± 0,5
59	2016	PSG05	6,3 ± 0,9	2,4 ± 0,6
60	2016	SRB01	21,2 ± 0,8	16,2 ± 0,7
61	2016	SSA01	12,3 ± 0,3	11,8 ± 0,9
62	2016	SSA02	13,2 ± 0,4	12,1 ± 0,5
63	2016	STA01	12,5 ± 0,2	9,0 ± 0,7
64	2016	VCA12	16,8 ± 0,6	15,5 ± 0,5
65	2016	VCA13	13,9 ± 1,1	11,9 ± 0,4
66	2016	VCA14	13,6 ± 0,9	15,2 ± 1,2
67	2016	VCA15	14,0 ± 0,5	15,9 ± 0,9
68	2016	VCA16	42,9 ± 3,9	18,6 ± 0,9
69	2016	VCA17	62,3 ± 1,3	27,7 ± 0,3
70	2017	BRU03	112,1 ± 5,9	10,4 ± 0,8
71	2017	IRC14	18,6 ± 1,1	10,6 ± 0,6
72	2017	IRC15	13,4 ± 0,6	9,9 ± 0,7
73	2017	PSG06	13,6 ± 0,7	11,1 ± 0,2
74	2017	PSG07	13,4 ± 0,8	11,0 ± 0,5
75	2017	PSG08	13,8 ± 1,1	13,5 ± 0,4
76	2017	PSG09	13,0 ± 0,8	13,3 ± 0,6
77	2017	PSG10	24,5 ± 1,5	23,8 ± 0,9
78	2017	PSG11	26,8 ± 0,7	18,6 ± 0,8
79	2017	PSG12	20,1 ± 0,4	16,7 ± 1,1
80	2017	PSG13	23,1 ± 1,4	16,9 ± 0,4

81	2017	PSG14	20,7 ± 0,8	16,5 ± 0,7
82	2017	PSG15	15,5 ± 0,9	13,5 ± 0,9
83	2017	PSG16	90,8 ± 2,3	24,2 ± 1,1
84	2017	PSG17	115,6 ± 6,7	31,8 ± 1,9
85	2017	<b>PSG18</b>	6,7 ± 0,7	0,0 ± 0,0
86	2017	<b>PSG19</b>	6,2 ± 0,5	0,0 ± 0,0
87	2017	SRB02	16,3 ± 0,4	14,8 ± 0,6
88	2017	SRB03	116,1 ± 4,3	10,0 ± 0,8
89	2017	SRB04	118,3 ± 7,4	8,7 ± 0,5
90	2017	<b>VCA18</b>	16,5 ± 0,4	0,0 ± 0,0
91	2018	<b>BRU04</b>	112,1 ± 5,4	0,0 ± 0,0
92	2018	PSG20	90,8 ± 3,1	24,2 ± 0,2
93	2018	PSG21	114,61	31,8 ± 0,7
94	2018	<b>PSG22</b>	6,7 ± 0,5	0,0 ± 0,0
95	2018	<b>PSG23</b>	6,2 ± 0,6	0,0 ± 0,0
96	2018	<b>VCA19</b>	16,5 ± 0,8	0,0 ± 0,0
97	2019	IRC17	114,1 ± 6,8	11,72
98	2019	ITB05	19,7 ± 0,9	16,6 ± 0,4
99	2019	SRB05	17,1 ± 0,3	15,5 ± 0,3
100	2019	SRB06	117,5 ± 6,5	10,2 ± 0,8
101	2019	SRB07	108,8 ± 5,8	8,4 ± 0,8
102	2019	SRB08	111,9 ± 5,6	9,9 ± 0,5

De acordo com a Tabela 36 e a Figura 36, é possível observar que as concentrações para CAF e CBZ não foram constantes nas amostras analisadas, havendo uma ampla faixa de concentrações, sendo que em alguns comprimidos não foi constatada a presença de CBZ, como observado para as amostras PSG18, PSG19, VCA18, BRU04, PSG22, PSG23 e VCA19. Cerca de 50% das amostras apresentaram quantidades de CAF próximas de 20 mg/comprimido, enquanto algumas unidades apresentaram quantidades acima de 100 mg/comprimido. De acordo com os dados da Tabela 4, essas amostras foram apreendidas em 17 diferentes cidades, entre os anos de 2016 e 2019.

Tabela 36. Dados estatísticos das quantidades de CAF e CBZ em comprimidos de *Nobésio*

Analito	N	Mínimo	Máximo	Média
CAF (mg/comp.)	102	4,9	118,3	33,5
CBZ (mg/comp.)	102	2,2	34,5	16,1

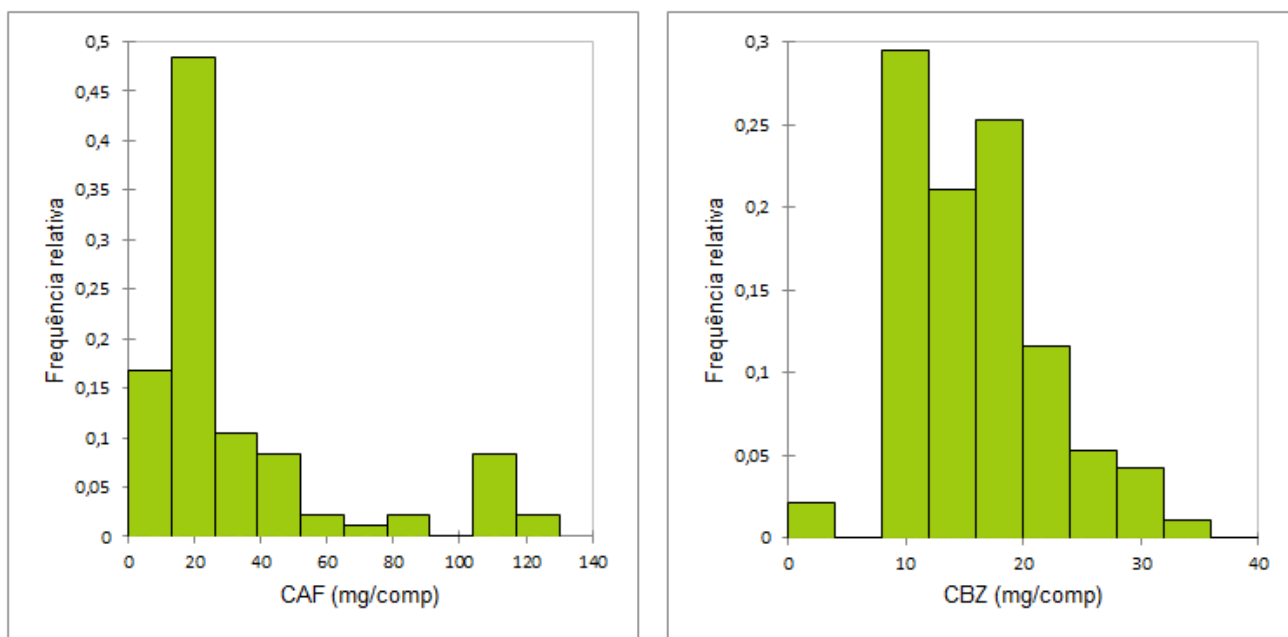


Figura 36. Histogramas para as quantidades de CAF e CBZ (mg/comp.) nas amostras analisadas de comprimidos de *Nobésio*

Como será observado para as características físicas e as estampas encontradas nas faces dos comprimidos apreendidos, não há também aqui um padrão de fabricação em termos de quantidade de princípio ativo, evidenciando a ausência de controle de qualidade na sua produção. Essa é uma característica observada em comprimidos de medicamentos falsificados e naqueles produzidos como drogas de abuso, sejam estes estimulantes para consumo ilícito nas estradas ou comprimidos de *ecstasy*, onde as substâncias psicoativas e as quantidades presentes são pouco conhecidas no Brasil [151,11]. Os dados quantitativos para CAF e CBZ revelam que houve um aumento considerável da quantidade de CAF nesses comprimidos no período estudado, principalmente nas amostras

apreendidas a partir de 2016. Esse aumento pode ser justificado pelo potencial da CAF em atuar como estimulante, havendo também a diminuição na quantidade de CBZ em algumas amostras analisadas, como mostrado na Figura 37. A aquisição de CAF para uso como adulterante é mais fácil em relação às substâncias ilícitas, pois é amplamente utilizado na indústria de alimentos e farmacêutica. Dessa forma, pode então ser utilizada para mimetizar ou potencializar os efeitos de drogas estimulantes [152]. Por outro lado, aumentando a quantidade de CAF por comprimido, é possível reduzir a quantidade de CBZ, numa tentativa de potencializar os efeitos estimulantes produzidos por essa droga, como observado em algumas amostras de 2016 a 2019 [153,154].

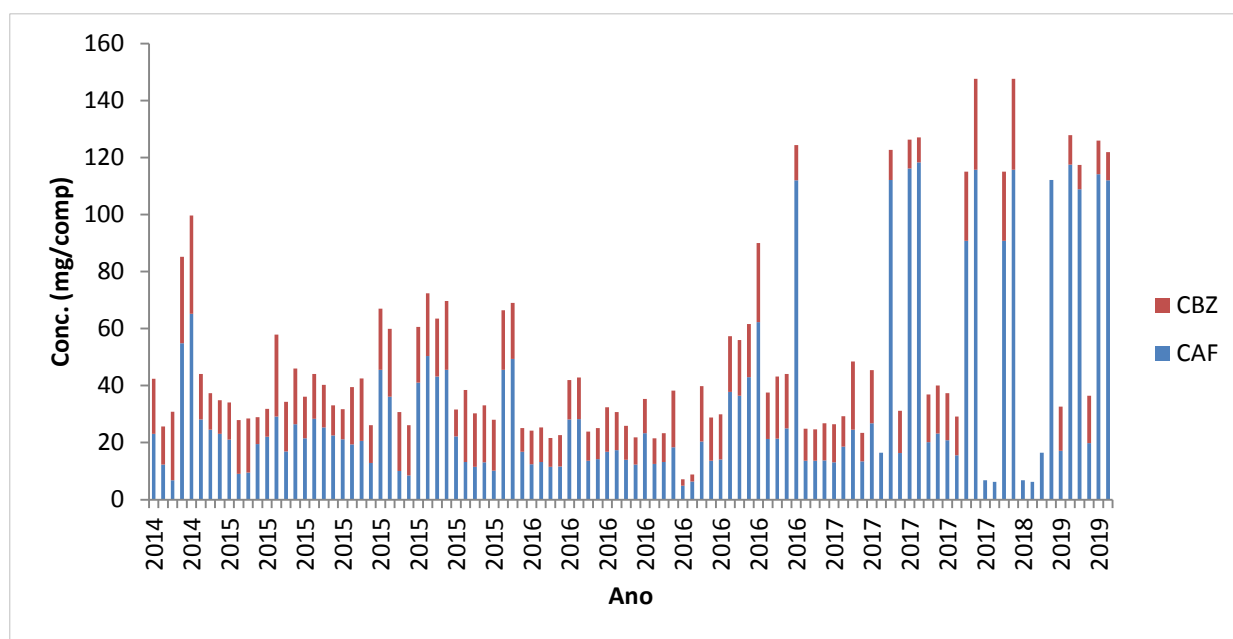


Figura 37. Variação da quantidade de CAF e CBZ em comprimidos de *Nobésio* analisados no período de 2014 a 2019

CAF tem propriedades estimulantes do sistema nervoso central (SNC), é diurético, diminui a fadiga, melhora o estado de atenção, o desempenho físico e produz efeitos termogênicos. Esse é o principal adulterante encontrado em muitas drogas de rua, a exemplo da cocaína na forma de cloridrato (pó), como base livre (crack) e em comprimidos

de *ecstasy* [11,154]. Como apresentado na seção 4.3 em relação às análises de *ecstasy*, quantidades de CAF na faixa de 5,4 - 217,7 mg/comprimido foram encontradas naquelas amostras. Em um estudo realizado por Togni et al., no qual foram analisados comprimidos de *ecstasy* apreendidos em São Paulo, as quantidades de CAF foram da ordem de 9 – 274 mg/comprimido [11]. Ao compararmos os resultados que foram obtidos neste estudo com um trabalho realizado com suplementos alimentares apreendidos pela Polícia Federal, verificamos que as quantidades de CAF encontradas (65,5 - 276,8 mg/comprimido) são compatíveis com aquelas presentes nos comprimidos de *ecstasy* e de *Nobésio* analisados ao longo deste estudo [153].

A ingestão de um estimulante anfetamínico como CBZ, associada à outra substância estimulante do SNC como a CAF, pode resultar em potencial risco à saúde, como aumento da pressão arterial, taquicardia e convulsões. Todos esses efeitos são potencializados com o uso concomitante dessas substâncias psicoativas [152].

#### **4.4.2. Caracterização física das amostras e análises de agrupamento empregando PCA e HCA**

A Tabela 37 apresenta dados de ano de apreensão, código da amostra e tipo de estampa dos comprimidos. Os valores obtidos de diâmetro, espessura e massa, assim como as quantidades de CBZ e CAF dos comprimidos analisados nesse estudo, foram variáveis utilizadas nos experimentos de PCA e HCA. As estampas características dos comprimidos são mostradas na Figura 38.

Tabela 37. Dados de identificação, medidas físicas e quantificação de CBZ e CAF dos comprimidos de *Nobésio*. Apenas comprimidos contendo as duas substâncias foram considerados (n=95).

N	Ano de apreensão	Código da amostra	Estampa	Diâm. (mm)	Espes. (mm)	Massa (mg)	CAF (mg/comp)	CBZ (mg/comp)
1	2014	FSA01	ED	9,82	4,36	258,13	54,89	30,25
2	2014	FSA02	ED	9,63	4,32	263,31	65,19	34,50
3	2014	JUA01	ED	9,64	4,48	264,90	6,77	24,08
4	2014	VCA01	FC	9,78	4,74	366,34	23,12	19,31
5	2014	VCA02	FC	9,78	4,74	333,30	12,35	13,28
6	2015	AJU01	PO	10,10	3,70	262,32	45,55	21,43
7	2015	AJU02	PO	8,19	4,64	262,28	36,16	23,75
8	2015	AJU03	XS	8,18	4,69	267,84	10,06	20,68
9	2015	AJU04	XS	10,10	3,56	255,39	8,49	17,67
10	2015	BRU01	ES	9,10	4,68	306,76	19,34	20,13
11	2015	BRU02	ES	9,08	4,61	282,14	20,65	21,90
12	2015	EUN01	PO	10,64	4,30	226,34	19,54	9,37
13	2015	EUN02	PO	10,65	4,27	225,41	22,10	9,71
14	2015	EUN03	FC	9,90	4,65	290,03	28,35	15,73
15	2015	IRC01	ES	9,03	4,67	204,61	12,87	13,24
16	2015	IRC02	ER	9,59	3,60	291,98	13,20	25,28
17	2015	IRC03	ER	9,07	4,31	272,77	11,50	18,76
18	2015	IRC04	ES	9,13	4,84	257,75	45,50	20,93
19	2015	IRC05	ES	9,13	4,77	257,02	49,40	19,62
20	2015	ITA01	ES	9,69	4,02	243,60	50,31	22,10
21	2015	ITB01	ER	9,06	4,94	299,64	16,95	17,37
22	2015	ITB02	ER	9,58	4,60	285,58	13,12	19,93
23	2015	ITB03	ER	9,58	4,59	266,78	10,20	17,78
24	2015	ITB04	ED	10,12	4,66	314,74	16,79	8,28
25	2015	JUA02	EA	9,75	3,69	286,41	9,07	18,82
26	2015	JUA03	EA	9,74	3,67	291,04	9,51	19,00
27	2015	PAF01	ED	9,63	4,71	267,50	22,55	10,52
28	2015	PAF02	ED	9,63	4,71	264,52	21,19	10,56
29	2015	PSG01	ES	9,66	4,78	255,98	41,04	19,53
30	2015	TXF01	XS	9,11	4,58	287,78	28,11	16,01
31	2015	TXF02	XS	9,10	4,58	290,98	24,49	12,87
32	2015	VCA03	ED	9,63	4,72	253,11	23,05	11,86
33	2015	VCA04	ED	9,64	4,67	253,25	21,08	12,97
34	2015	VCA05	ED	9,65	4,79	269,08	29,11	28,82
35	2015	VCA06	ES	9,62	4,05	258,69	26,42	19,56
36	2015	VCA07	ES	9,62	4,07	263,87	21,46	14,60
37	2015	VCA08	ED	9,66	4,84	269,56	25,30	14,96
38	2015	VCA09	ED	9,65	4,58	262,85	43,23	20,32

39	2015	VCA10	ED	9,65	4,56	272,08	45,53	24,17
40	2015	VCA11	ES	9,12	3,94	211,24	22,23	9,36
41	2016	BAR01	ES	9,67	4,66	230,61	11,49	10,10
42	2016	BAR02	ES	9,66	4,69	244,69	11,67	10,94
43	2016	IBO01	ES	10,11	3,77	241,02	13,66	10,23
44	2016	IBO02	ES	10,15	3,77	247,76	14,19	10,88
45	2016	IBO03	ED	10,09	5,48	369,15	117,40	13,29
46	2016	IBO04	ED	9,68	4,79	269,70	23,36	11,93
47	2016	IRC06	ED	9,66	4,88	265,76	28,09	13,89
48	2016	IRC07	ED	9,69	4,85	277,19	28,25	14,55
49	2016	IRC08	ES	9,69	4,24	255,65	18,38	19,87
50	2016	IRC09	ES	9,70	4,29	255,76	20,44	19,36
51	2016	IRC10	ED	9,68	4,88	269,42	37,79	19,51
52	2016	IRC11	ED	9,69	4,89	260,49	36,48	19,53
53	2016	IRC12	ES	10,51	3,79	271,11	21,40	21,83
54	2016	IRC13	ES	10,11	3,81	245,61	24,94	19,11
55	2016	IRC16	ED	9,11	4,67	352,91	113,75	12,33
56	2016	PSG02	ES	10,68	3,61	247,04	12,30	9,53
57	2016	PSG03	ES	10,68	3,61	249,08	13,20	10,06
58	2016	PSG04	ES	10,69	3,60	243,70	4,94	2,15
59	2016	PSG05	ES	10,68	3,61	247,04	6,39	2,46
60	2016	SRB01	ES	10,10	3,70	265,37	21,29	16,26
61	2016	SSA01	ES	10,09	3,65	271,11	12,36	11,85
62	2016	SSA02	ES	10,12	3,65	251,60	13,20	12,18
63	2016	STA01	ES	9,66	4,05	277,27	12,52	9,01
64	2016	VCA12	ES	10,17	3,75	244,33	16,81	15,55
65	2016	VCA13	ES	10,16	3,70	215,80	13,95	11,94
66	2016	VCA14	ES	9,13	3,59	260,02	13,63	15,22
67	2016	VCA15	ES	9,14	3,57	260,51	14,05	15,92
68	2016	VCA16	ES	9,68	4,34	254,54	42,91	18,68
69	2016	VCA17	ED	9,66	4,80	266,53	62,30	27,73
70	2017	BRU03	ED	9,61	4,91	329,24	112,15	10,47
71	2017	IRC14	ES	9,07	3,66	251,47	18,61	10,66
72	2017	IRC15	ES	9,61	3,59	230,67	13,46	9,97
73	2017	PSG06	ES	9,67	3,93	239,05	13,67	11,17
74	2017	PSG07	ES	9,68	3,91	239,08	13,67	11,02
75	2017	PSG08	ER	10,75	4,69	300,92	13,80	13,04
76	2017	PSG09	ER	9,66	4,79	306,06	13,04	13,36
77	2017	PSG10	ES	10,10	3,82	250,48	24,55	23,89
78	2017	PSG11	ED	9,60	3,50	246,92	26,84	18,60
79	2017	PSG12	ED	9,10	3,96	239,32	20,14	16,71

80	2017	PSG13	ED	9,10	3,91	245,00	23,14	16,94
81	2017	PSG14	ES	9,66	3,76	232,77	20,78	16,54
82	2017	PSG15	ES	9,65	3,90	245,24	15,59	13,59
83	2017	PSG16	FC	10,84	4,78	326,94	90,83	24,21
84	2017	PSG17	FC	10,85	4,74	328,35	115,67	31,89
85	2017	SRB02	ES	9,11	3,74	229,18	16,34	14,86
86	2017	SRB03	ED	10,62	4,91	326,23	116,13	10,08
87	2017	SRB04	ED	10,64	4,96	310,85	118,30	8,75
88	2018	PSG20	FC	10,84	4,78	326,94	90,83	24,21
89	2018	PSG21	FC	10,85	4,72	325,12	114,61	31,89
90	2019	IRC17	ED	9,11	4,69	350,19	114,18	11,72
91	2019	ITB05	ED	10,14	3,92	247,49	19,79	16,60
92	2019	SRB05	ED	9,11	3,74	229,18	17,13	15,54
93	2019	SRB06	ED	10,62	4,91	326,23	117,56	10,22
94	2019	SRB07	ED	10,64	4,96	310,85	108,89	8,48
95	2019	SRB08	ED	10,62	4,91	326,23	111,95	9,95

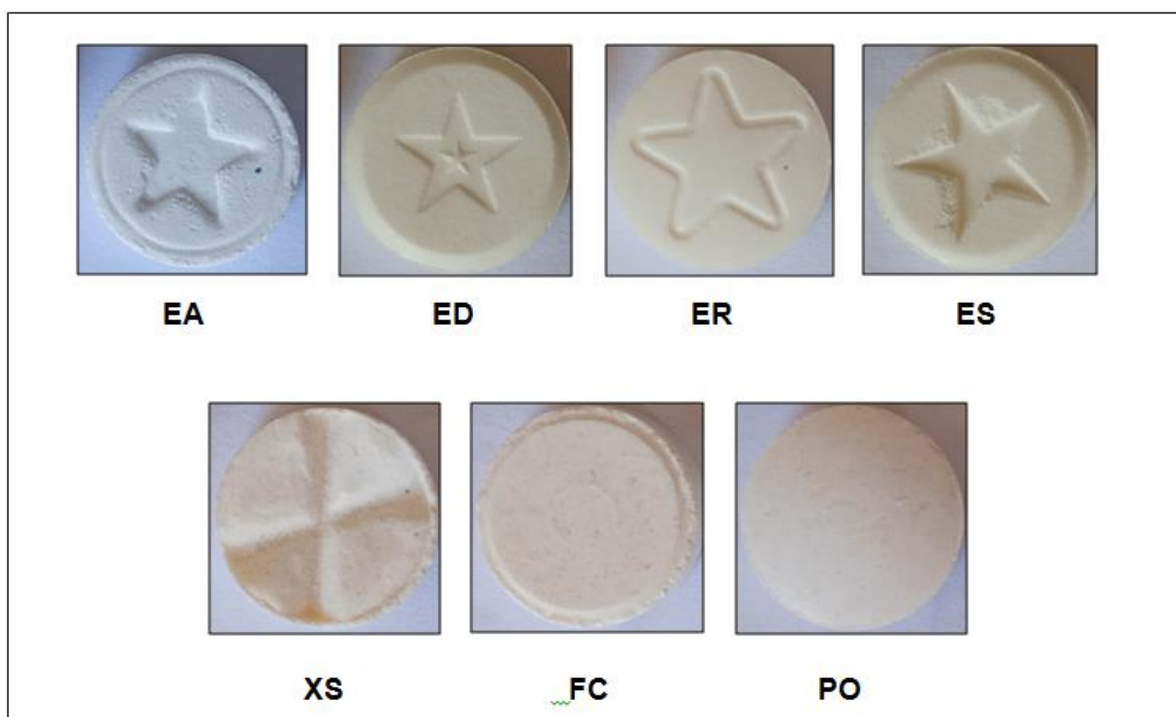


Figura 38. Imagens das estampas identificadas em comprimidos de Nobésio: Estrela com anel (EA), estrela dupla (ED), estrela “redonda” (ER), estrela simples (ES), xis (XS), face cega (FC), perfil oval (PO)



Comprimidos de *Nobésio* são comercializados de forma ilícita nas estradas brasileiras e usados como estimulantes (popularmente conhecidos como “rebite” ou “arrebite”), não havendo no mercado nacional produção de medicamentos contendo CBZ e CAF, ou produtos similares com registro na ANVISA. Logo, não é possível comparar as características físicas desses comprimidos com exemplares originais, por exemplo. A produção ilícita desses comprimidos ocorre principalmente no Paraguai, mas laboratórios clandestinos já foram descobertos pela polícia no estado de Goiás [151]. Como observado nos histogramas a seguir (Figura 39), não existe um rígido controle de qualidade na produção desses materiais, ficando demonstrada uma grande variação nas massas e dimensões dos comprimidos. Outra característica física que indica importantes diferenças entre diferentes lotes e, possivelmente, origens distintas de produção, é o tipo de estampa identificada nas faces dos comprimidos, conforme mostrado anteriormente na Figura 38.

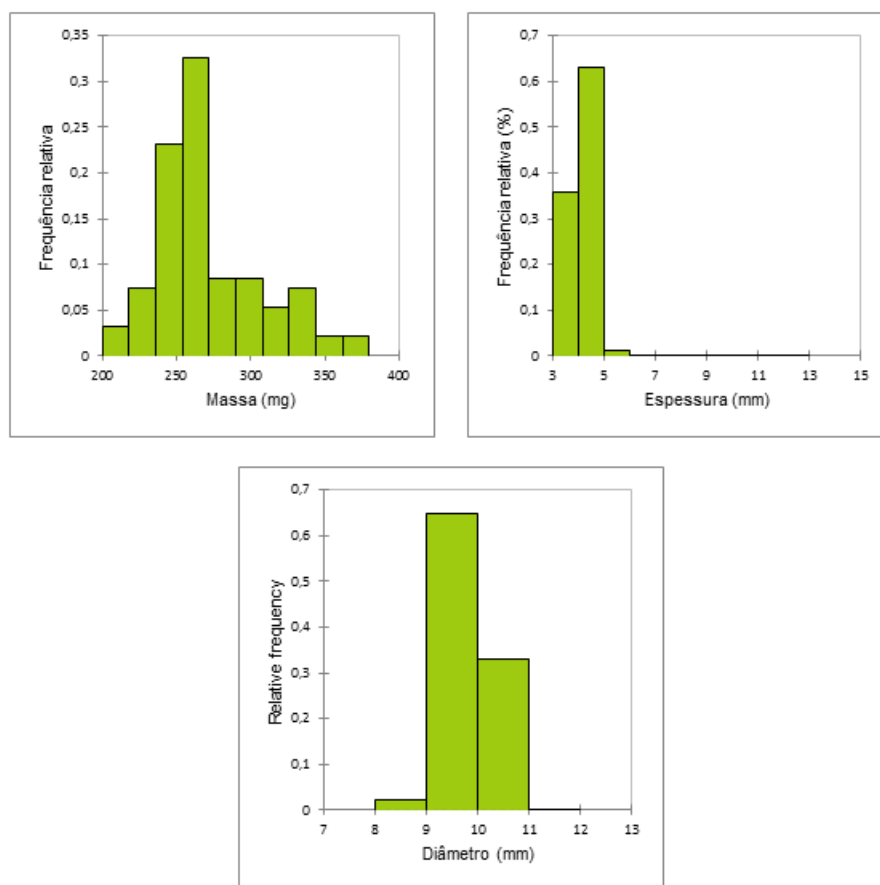


Figura 39. Histogramas para as variáveis físicas: massa (mg), espessura (mm) e diâmetro (mm) dos comprimidos de *Nobésio*

É possível observar, pela Figura 39 e a Tabela 38, que as medidas de diâmetro apresentaram menor variação, em relação às medidas de espessura e massa, considerando o menor valor de desvio padrão relativo.

Tabela 38. Dados estatísticos das medidas físicas dos comprimidos de Nobésio

Variáveis	n	Mínimo	Máximo	Média	RSD (%)
Massa (mg)	102	204,6	369,2	271,0	10,17
Espessura (mm)	102	3,50	5,48	4,32	11,57
Diâmetro (mm)	102	8,18	10,85	9,77	5,81

Algumas ferramentas estatísticas de análise multivariada são amplamente utilizadas para tratamento de dados e, dentre estas, podemos destacar a análise de componentes principais (PCA) e análise de agrupamentos hierárquicos (HCA). PCA é um método não supervisionado que busca identificar padrões, reduzindo o número de variáveis originais e a dimensão dos dados, para tornar a visualização mais fácil. As novas variáveis, chamadas de componentes principais, devem explicar a variação dos dados com perda mínima de informações [155].

Por outro lado, a HCA é um processo hierárquico em que, a cada passo da matriz hierárquica, os dados da matriz são reduzidos para uma dimensão, pelo agrupamento de pares semelhantes, de modo a agrupar todos os pontos em um único grupo. O objetivo da HCA é representar os dados em um espaço bidimensional para determinar o agrupamento de padrões naturais. A distância entre os pontos (amostras ou variáveis) reflete a similaridade de suas propriedades, sendo útil para determinar a semelhança entre amostras. O método relaciona as amostras de forma que as mais semelhantes são

agrupadas entre si. Os resultados são apresentados como dendrogramas onde as amostras são agrupadas de acordo com suas semelhanças [156-158].

Nesta seção, as grandezas relacionadas com as características físicas dos comprimidos, tais como diâmetro, espessura e massa, associadas com as concentrações determinadas para CAF e CBZ, foram empregadas como variáveis, com o objetivo de classificar as amostras de comprimidos a partir de suas similaridades e diferenças. Considerando as diferentes ordens de magnitude dessas cinco variáveis (Tabela 39), um procedimento de normalização foi realizado pelo software, de modo a prevenir a sobreposição de variáveis. Foram excluídas as amostras analisadas que apresentaram apenas CAF na sua composição, considerando a ausência de CBZ nesses comprimidos, evitando-se dessa forma a ocorrência de viés nos resultados. Logo, das 102 amostras de comprimidos analisadas inicialmente, somente 95 foram empregadas no estudo.

Considerando os resultados para a PCA, as duas primeiras componentes principais, PC1 e PC2, descreveram 67,48% da variância total dos dados, fornecendo informações para o agrupamento das amostras (Tabela 40). A primeira componente principal (PC1) descreveu 43,69% da variância total, enquanto a segunda componente principal (PC2) descreveu 23,79%.

Tabela 39. Dados de autovalores (*eigenvalues*) para as componentes principais

Parâmetro	PC1	PC2	PC3	PC4	PC5
<b>Eigenvalue</b>	2,185	1,190	0,850	0,401	0,375
<b>Variabilidade (%)</b>	<b>43,691</b>	<b>23,791</b>	16,996	8,017	7,505
<b>Cumulativo (%)</b>	43,691	67,482	84,478	92,495	100,00

A escolha das componentes principais, a partir da correlação entre variáveis, pode ser observada a partir dos dados na Tabela 40 e do gráfico de *loadings* apresentado na

Figura 42. É possível observar que o eixo positivo da PC1 apresenta alta correlação entre espessura, massa e concentração de CAF. Por outro lado, PC2 apresenta uma baixa correlação entre diâmetro e concentração de CBZ (Figura 40). É possível assim afirmar que em comprimidos com maior massa e espessura, existe maior quantidade de CAF. Entretanto, o mesmo não pode ser observado entre diâmetro e concentração de CBZ, pois essas duas variáveis encontram-se em quadrantes opostos da PC2, não havendo uma correlação entre elas.

Tabela 40. Dados de *loadings* para as componentes principais

Variáveis	PC1	PC2	PC3	PC4	PC5
Diâmetro (mm)	0,278	<b>0,820</b>	0,417	-0,230	-0,154
Espessura (mm)	<b>0,769</b>	-0,245	-0,404	-0,195	-0,383
Massa (mg)	<b>0,859</b>	0,035	-0,134	-0,204	0,449
CAF (mg/comp.)	<b>0,840</b>	0,129	0,150	0,503	-0,046
CBZ (mg/comp.)	0,268	<b>-0,663</b>	0,687	-0,125	-0,034

Como observado na Tabela 40, os dados destacados em negrito indicam os valores próximos da unidade. A interpretação de dados multivariados é facilitada quando as correlações entre a componente principal e a variável são próximas de  $\pm 1.0$ , indicando a associação positiva ou negativa entre a variável e a PC.

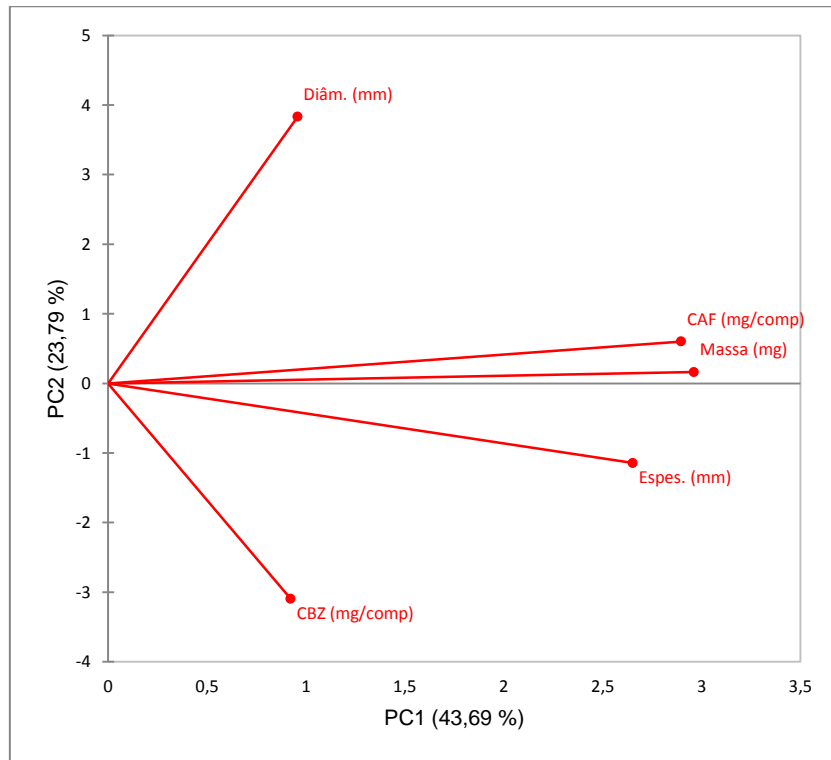


Figura 40. Gráfico de *loadings* para as componentes PC1 x PC2 com variância total de 67,48%

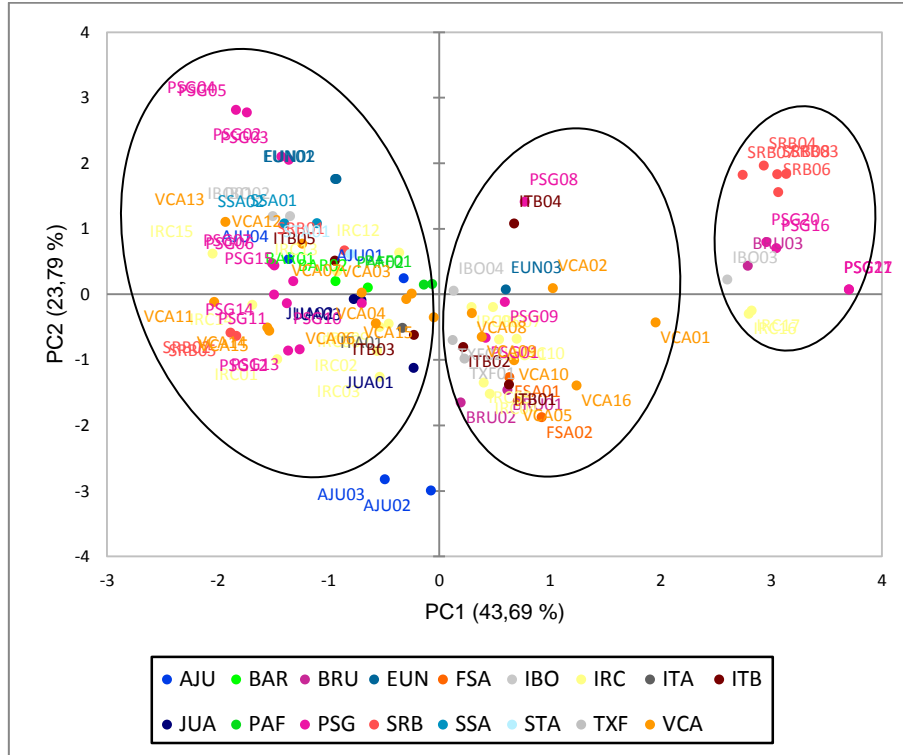


Figura 41. Gráfico dos scores para PC1 x PC2 com variância total de 67,48%

Ao se observar o gráfico de scores (Figura 41) através do eixo positivo de PC1, foi possível verificar a discriminação de um grupo de amostras com quantidades de CAF (mg/comp.) e massas (mg) bastante semelhantes. Essa informação encontra-se de acordo com os resultados analíticos que demonstraram um aumento nas quantidades de CAF, em comprimidos apreendidos a partir de 2016. Essas amostras foram agrupadas formando um cluster acima do eixo positivo da PC1, como observado na Figura 41.

É importante destacar que entre as 95 amostras estudadas, 13 amostras que foram apreendidas em cidades distintas (Senhor do Bonfim, Ibotirama, Brumado, Porto Seguro e Irecê) apresentaram semelhanças e, conseqüentemente, foram agrupadas neste cluster: SRB03, SRB04, SRB06, SRB07, SRB08, IBO03, BRU03, PSG16, PSG17, PSG20, PSG21, IRC16 e IRC17. A mesma observação pode ser feita a partir da análise de HCA na Figura 44, que revelou a similaridade entre elas pela formação do cluster em azul, o que pode sugerir uma origem comum de produção.

As amostras agrupadas na região negativa da PC2, mas na região positiva da PC1, apresentaram semelhanças em relação à concentração de CBZ. Essas amostras, em sua maioria, foram apreendidas em Vitória da Conquista (VCA), mas apresentaram estreita semelhança com amostras de Irecê (IRC) e Teixeira de Freitas (TXF). Essas observações podem ser também verificadas, observando-se o cluster em vermelho identificado na HCA (Figura 42), considerando o agrupamento dessas amostras e a divisão em dois subgrupos. Isso demonstra que esses comprimidos podem ter sido produzidos de maneira semelhante ou, talvez, pertençam a um mesmo lote de produção ou fornecedor.

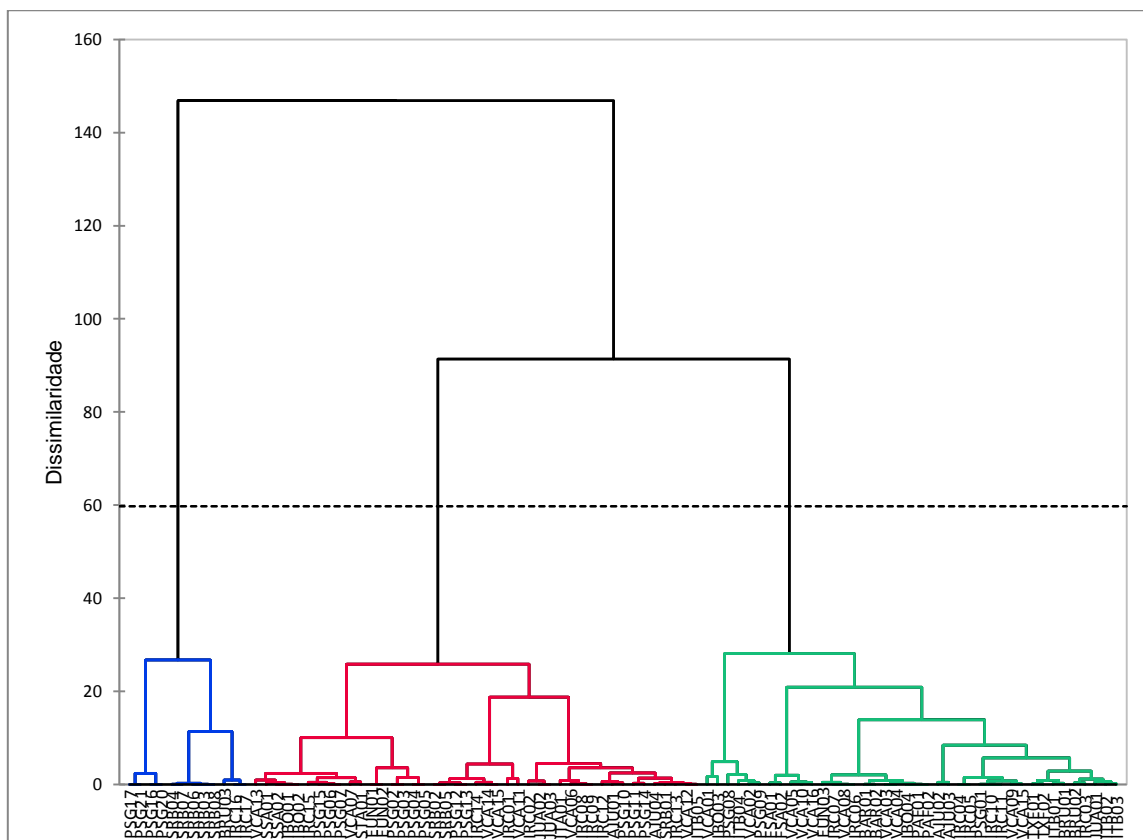















Figura 42. Dendrograma obtido pela distância Euclidiana entre as amostras

Em relação ao dendrograma da Figura 42, foram formados três clusters contendo 13, 40 e 42 amostras, respectivamente. O menor cluster, representando amostras apreendidas em diferentes cidades, como já destacado, apresenta similaridades significativas, destacando-se as variáveis quantidade de CAF (mg/comp.) e massa (mg) dos comprimidos. Por outro lado, os dois clusters maiores observados na HCA, apresentam diferenças significativas se comparados com a PCA, onde dois clusters também são observados. Dessa forma, não foi possível associar esse agrupamento com as variáveis representadas no gráfico de *loadings* (Figura 40). Outra importante característica que pode indicar uma possível origem comum das amostras agrupadas no cluster menor, é a estampa presente em suas faces, como mostrado na Tabela 41 a seguir. Além da composição química, em termos de concentrações dos analitos, o perfil

físico dos comprimidos é outro aspecto que pode aproximar amostras de diferentes apreensões, apontando para uma origem comum.

Tabela 41. Características das amostras agrupadas no cluster em azul da HCA. A estampa e as variáveis mais correlacionadas da PC1 indicam a similaridade das amostras apreendidas em diferentes cidades

<b>Amostra</b>	<b>Estampa</b>	<b>Local de apreensão</b>	<b>Esp. (mm)</b>	<b>Massa (mg)</b>	<b>CAF (mg/comp.)</b>
<b>SRB03</b>		Senhor do Bonfim (BA)	4,91	326,2	116,1
<b>SRB04</b>		Senhor do Bonfim (BA)	4,96	310,8	118,3
<b>SRB06</b>		Senhor do Bonfim (BA)	4,91	324,2	117,5
<b>SRB07</b>		Senhor do Bonfim (BA)	4,96	311,9	108,8
<b>SRB08</b>		Senhor do Bonfim (BA)	4,91	326,2	111,9
<b>IBO03</b>		Ibotirama (BA)	5,48	369,1	117,4
<b>BRU03</b>		Brumado (BA)	4,91	329,2	112,1
<b>PSG16</b>		Porto Seguro (BA)	4,78	326,9	90,8
<b>PSG20</b>		Porto Seguro (BA)	4,77	324,9	90,6
<b>PSG17</b>		Porto Seguro (BA)	4,74	328,3	115,7
<b>PSG21</b>		Porto Seguro (BA)	4,72	325,1	114,6
<b>IRC16</b>		Irecê (BA)	4,67	352,9	113,7
<b>IRC17</b>		Irecê (BA)	4,69	350,1	114,1



#### 4.4.3. Conclusões

As quantidades de CAF (4,94 – 118,3 mg/comprimido) encontradas nos comprimidos de *Nobésio* são comparáveis, mas menores que aquelas já apresentadas para comprimidos de *ecstasy* na seção 4.3. No entanto, até onde pode ser verificado, não há trabalhos anteriores que relatem as quantidades de CBZ (2,1 – 34,5 mg/comp.) presentes em comprimidos de *Nobésio* ou em comprimidos de *ecstasy*.

De acordo com os resultados obtidos com a PCA e a HCA, as amostras de um pequeno agrupamento de 13 comprimidos, apreendidos em diferentes cidades, apresentaram semelhanças entre si, principalmente devido às quantidades de CAF. Essas amostras foram apreendidas em cinco diferentes cidades, podendo sugerir que foram produzidas em um mesmo lote ou que possuem uma fonte de produção semelhante.

Quanto às 83 amostras restantes separadas por PCA, foi observado mais claramente na HCA dois clusters de 40 e 42 comprimidos, que apresentaram perfil físico e analítico semelhante. Entretanto, somente no cluster em vermelho da HCA, as amostras com quantidades semelhantes de CBZ foram agrupadas, apresentando uma maior similaridade, considerando que a maioria delas foi apreendida na cidade de Vitória da Conquista (VCA).

Por fim, este tipo de abordagem, empregando PCA e HCA como técnicas exploratórias na busca por semelhanças entre amostras de comprimidos apreendidos, pode auxiliar o trabalho de investigação policial. Entretanto, a semelhança física entre os comprimidos analisados foi um importante aspecto que contribuiu com o agrupamento das amostras, aliado às outras variáveis empregadas nesse estudo.

#### **4.5. Determinação de estimulantes do tipo anfetamina e catinonas sintéticas em amostras de sangue *post-mortem* empregando LC-MS/MS**

O aumento no consumo de anfetaminas clássicas e novas drogas sintéticas, nos últimos anos, resultando em intoxicações graves ou fatais, tornou a determinação dessas substâncias em amostras biológicas relacionadas à toxicologia forense, cada vez mais importante. Muitos desafios analíticos estão associados à determinação de estimulantes do tipo anfetamina e catinonas sintéticas em amostras biológicas.

As principais dificuldades analíticas estão relacionadas aos interferentes da matriz e às baixas concentrações normalmente encontradas em amostras reais, visto que apenas pequenas doses são necessárias para proporcionar efeitos psicoativos ou mesmo a degradação dessas substâncias promovida pela ação das esterases sanguíneas [85,159]. Em estudos visando o desenvolvimento de métodos analíticos para determinação dessas substâncias em amostras biológicas, as principais técnicas utilizadas são GC-MS e LC-MS/MS. Como exemplo, um método simples e rápido foi desenvolvido para analisar quatro anfetaminas em sangue total e urina, sem reações de derivatização, utilizando GC-MS [84]. Dado o rápido surgimento de novas drogas, estudos mais abrangentes foram conduzidos usando GC-MS na determinação de um grande número de compostos no sangue total, incluindo catinonas sintéticas selecionadas [85-88].

No entanto, fatores importantes relacionados às análises em laboratórios forenses, como preparo simplificado da amostra, maior seletividade e sensibilidade e menor tempo de análise, têm indicado o uso do LC-MS/MS como ferramenta indispensável na rotina analítica. O desenvolvimento de espectrômetros de massas mais rápidos e sensíveis, aliado a técnicas rápidas de cromatografia, possibilitam simplificar os procedimentos de preparo de amostras em pequeno volume, a fim de contribuir para um maior fluxo de trabalho. Estudos recentes têm utilizado LC-MS/MS na determinação de anfetaminas em

amostras de sangue, juntamente com procedimentos de preparo de amostras mais simplificados, tais como técnicas de extração líquido-líquido [83,87].

Em outro trabalho recente, um método analítico foi desenvolvido e validado para analisar trinta catinonas sintéticas em sangue total, utilizando extração em fase sólida [160]. Além disso, os métodos de extração por precipitação de proteínas (PPT) têm sido amplamente utilizados na preparação de amostras biológicas, a serem analisadas por cromatografia líquida, devido à sua rapidez, simplicidade e baixo custo. A técnica remove proteínas do sangue por meio de solventes orgânicos resfriados, como a acetonitrila, sem ajuste de pH, proporcionando boas recuperações para analitos com diferentes propriedades químicas e extratos mais limpos, por meio da redução de interferência da matriz [161,162].

Assim, o objetivo dessa etapa do trabalho foi desenvolver um método analítico baseado em PPT, seguido de análise por LC-MS/MS, para a determinação de oito estimulantes do tipo anfetaminas e três catinonas sintéticas, encontradas nos comprimidos de *ecstasy* analisados na seção 4.3, em amostras de sangue *post-mortem*. O método desenvolvido alia um procedimento simples e rápido de preparo de amostras com a utilização de uma técnica de análise cromatográfica hifenada mais seletiva e sensível. O método foi então aplicado à análise de amostras de sangue, em casos previamente relatados como uso de drogas ilícitas, em diferentes circunstâncias.

Os resultados relacionados ao desenvolvimento e otimização do método, bem como às análises realizadas nas amostras reais, encontram-se a seguir.

#### **4.5.1. Análises por LC-MS/MS**

A seleção de íons precursores e íons produtos em transições de MRM, para cada substância de interesse, é imprescindível quando se utiliza espectrometria de massas

sequencial (MS/MS). Através do ajuste desses parâmetros é possível desenvolver um método adequado para identificar e quantificar diversas moléculas, de diferentes classes químicas em amostras biológicas.

Dessa forma, os parâmetros do espectrômetro de massas foram otimizados para as treze substâncias (onze analitos e dois padrões internos deuterados), de modo a oferecer a melhor seletividade e sensibilidade, considerando a proposta do método na determinação desses compostos em baixas concentrações.

A partir da aplicação de ferramentas de otimização do software LabSolutions, foram selecionados íons precursores e íons produtos (um íon qualificador e um íon quantificador) e as voltagens do primeiro quadrupolo (Q1), célula de colisão (CE) e segundo quadrupolo (Q2), mediante a injeção de soluções individuais dos padrões analíticos, diretamente na fonte ESI. Após essa etapa, os padrões foram injetados na forma de uma mistura com concentração de  $200 \text{ ng.mL}^{-1}$ , com o objetivo de otimizar a separação cromatográfica. A Tabela 42 relaciona os onze compostos de interesse e dois padrões internos deuterados, com os respectivos parâmetros de MS/MS.

Tabela 42. Ordem de eluição, tempos de retenção e condições otimizadas de MRM para os 11 anallitos e 2 padrões internos deuterados

Nome	Abreviação	Tr (min)	MRM* [m/z]	Q1 (V)	CE (eV)	Q2 (V)
Anfetamina-d6	AMP-d6	3.19	142.1 → 125.1 <b>142.1</b> → <b>93.1</b>	-14 -14	-17 -15	-19 -25
Anfetamina	AMP	3.19	136.1 → 119.1 <b>136.1</b> → <b>91.0</b>	-14 -14	-17 -15	-19 -25
Metanfetamina	MET	3.56	150.1 → 119.1 <b>150.1</b> → <b>91.0</b>	-10 -10	-19 -10	-18 -24
3,4-metilenedioxi-anfetamina	MDA	3.58	180.1 → 163.1 <b>180.1</b> → <b>105.1</b>	-12 -10	-23 -25	-12 -12
Fenproporex	FEN	3.59	189.2 → 119.0 <b>189.2</b> → <b>91.0</b>	-14 -14	-17 -15	-19 -25
Metilona	βk-MDMA	3.70	<b>208.2</b> → <b>160.0</b> 208.2 → 132.0	-29 -29	-19 -15	-20 -15
3,4-metilenedioxi-metanfetamina-d5	MDMA-d5	3.85	<b>199.1</b> → <b>165.2</b> 199.1 → 107.2	-10 -10	-13 -25	-12 -22
3,4-metilenedioxi-metanfetamina	MDMA	3.85	<b>194.1</b> → <b>163.1</b> 194.1 → 105.1	-10 -10	-13 -25	-12 -22
Etilona	βk-MDEA	3.95	<b>222.1</b> → <b>174.2</b> 222.1 → 146.2	-29 -29	-19 -15	-20 -15
3,4-metilenedioxi-etilamfetamina	MDEA	4.10	<b>208.2</b> → <b>163.0</b> 208.2 → 105.0	-10 -10	-14 -25	-19 -22
3,4-metilenedioxi-metilbutanamina	MBDB	4.24	<b>208.2</b> → <b>35.0</b> 208.2 → 51.0	-24 -24	-19 -45	-28 -29
N-etilpentilona	NEP	4.64	<b>250.2</b> → <b>202.2</b> 250.2 → 232.2	-29 -29	-19 -15	-20 -15
Clobenzorex	CBZ	5.24	260.1 → 119.0 <b>260.1</b> → <b>91.0</b>	-15 -15	-10 -25	-15 -15

\* Íon quantificador representado em negrito

#### 4.5.2. Validação do método analítico

O método foi validado de acordo com as diretrizes do Scientific Working Group for Forensic Toxicology (SWGTOX) e da German Society for Toxicological and Forensic Chemistry (GTFCh) [95,96], sendo que as etapas realizadas no procedimento de validação se encontram na seção 3.5.3, do capítulo 3. Os parâmetros de validação avaliados foram

linearidade, limite de detecção (LD), limite de quantificação (LQ), seletividade, exatidão, precisão intradia e interdia, efeito matriz, carryover e recuperação. Conforme mostrado abaixo na Figura 43, a separação cromatográfica para todos os compostos estudados foi realizada entre 3,0 e 5,5 min, em um tempo total de 7,5 min.

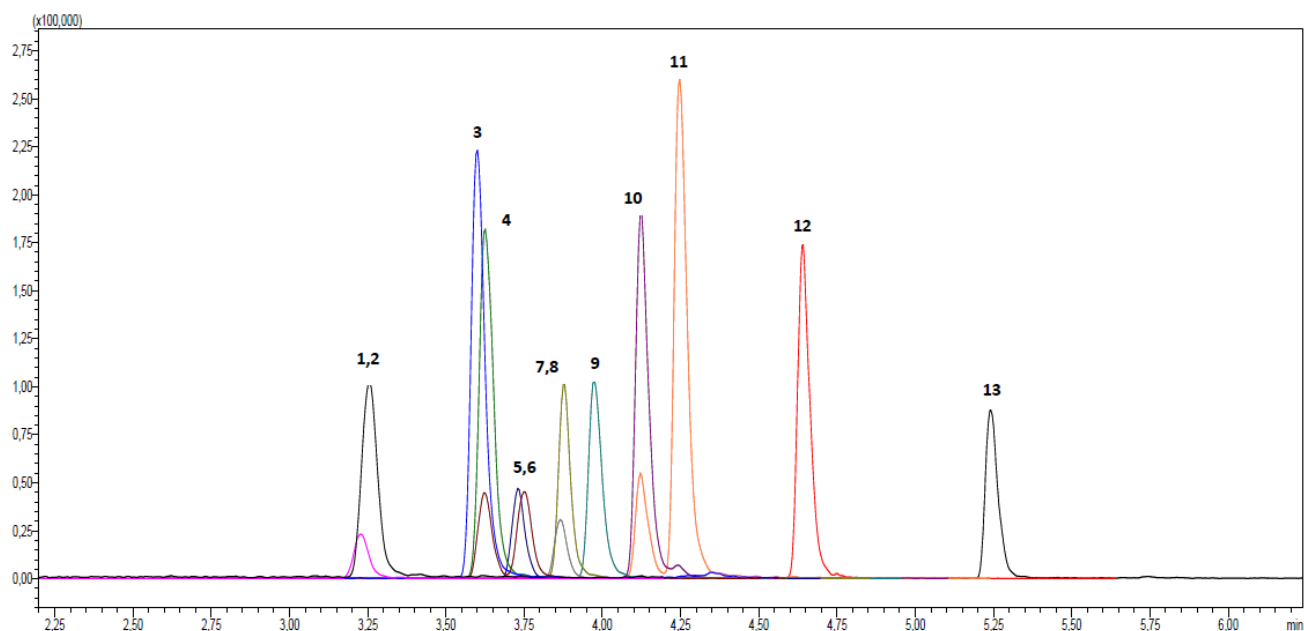


Figura 43. Cromatograma de MRM para todos os analitos e IS em uma amostra de sangue *post-mortem* branco, fortificada com  $200 \text{ ng.mL}^{-1}$  de cada analito. Em ordem de eluição: AMP-d6 (1), AMP (2), MET (3), FEN (4), MDA (5),  $\beta$ k-MDMA (6), MDMA-d5 (7), MDMA (8),  $\beta$ k-MDEA (9), MDEA (10), MBDB (11), NEP (12), CBZ (13). Condições de análise: coluna Restek Raptor Biphenyl (100 mm x 2,1 mm I.D. 1,8  $\mu\text{m}$ ); fase móvel: formiato de amônio 2mM e ácido fórmico 0,1% (v/v) em água ultrapura (A) e formiato de amônio 2mM e ácido fórmico 0,1% (v/v) em metanol (B); Gradiente de eluição: 5% B; depois para 85% B em 6 minutos; mantida em 85% B por 0,5 minutos e de volta a 5% B em 0,1 minutos, mantendo essa condição por 1 minuto para retornar à pressão inicial da coluna (tempo total de execução de 7,5 minutos); Vazão 0,4 mL/min.

Os parâmetros relacionados às curvas de calibração, para os compostos estudados, são mostrados na Tabela 43, juntamente com valores de limites de detecção e quantificação. Todos os analitos apresentaram boa linearidade na faixa de 5 -  $500 \text{ ng.mL}^{-1}$  com coeficientes de determinação  $r^2 > 0,99$ . As curvas de calibração foram avaliadas por regressão linear ponderada, a fim de se obter o melhor fator de ponderação ( $1/x^2$ ) considerando o comportamento heterocedástico das curvas para métodos bioanalíticos.

Para avaliar possíveis interferências de outros compostos, como drogas e fármacos, eventualmente presentes nas amostras, um conjunto de trinta substâncias diferentes, a uma concentração de 200 ng.mL<sup>-1</sup>, que são normalmente identificadas em amostras biológicas relacionadas a casos forenses - como cocaína e metabólitos, benzodiazepínicos e opioides - foram avaliadas, usando uma amostra de sangue branco fortificada, sendo que, no caso, nenhuma interferência foi observada. Além disso, nenhum carryover foi também observado, quando uma amostra fortificada de 500 ng.mL<sup>-1</sup> foi injetada, antes de uma amostra branco.

Tabela 43. Limites de detecção (LD) e quantificação (LQ), faixa dinâmica linear, equações de regressão, coeficientes de determinação e fatores de ponderação para os 8 estimulantes do tipo anfetamina e 3 catinonas sintéticas em amostras de sangue total

Analito	LD (ng.mL <sup>-1</sup> )	LQ (ng.mL <sup>-1</sup> )	Curva (ng.mL <sup>-1</sup> )	Equação da curva	r <sup>2</sup>	Fator de ponderação	Padrão interno
AMP	1.3	5.0	5 – 500	y = 0.0439x – 0.0164	0.9970	1/x <sup>2</sup>	AMP-d6
MET	1.2	5.0	5 – 500	y = 0.0291x – 0.0181	0.9920	1/x <sup>2</sup>	MDMA-d5
MDA	1.2	5.0	5 – 500	y = 0.0049x – 0.0029	0.9987	1/x <sup>2</sup>	MDMA-d5
FEN	0.7	5.0	5 – 500	y = 0.0314x – 0.0167	0.9968	1/x <sup>2</sup>	MDMA-d5
βk-MDMA	1.4	5.0	5 – 500	y = 0.0184x – 0.0095	0.9903	1/x <sup>2</sup>	MDMA-d5
MDMA	1.7	5.0	5 – 500	y = 0.0228x – 0.0099	0.9951	1/x <sup>2</sup>	MDMA-d5
βk-MDEA	0.8	5.0	5 – 500	y = 0.0185x – 0.0143	0.9933	1/x <sup>2</sup>	MDMA-d5
MDEA	0.8	5.0	5 – 500	y = 0.0172x – 0.0110	0.9917	1/x <sup>2</sup>	MDMA-d5
MBDB	0.5	5.0	5 – 500	y = 0.0430x – 0.0288	0.9980	1/x <sup>2</sup>	MDMA-d5
NEP	0.8	5.0	5 – 500	y = 0.0116x – 0.0083	0.9910	1/x <sup>2</sup>	MDMA-d5
CBZ	0.5	5.0	5 – 500	y = 0.0048x – 0.0060	0.9908	1/x <sup>2</sup>	MDMA-d5

Os parâmetros precisão intradia e interdia, exatidão, recuperação e efeito matriz foram avaliados e os resultados são mostrados na Tabela 44. Para todas as oito anfetaminas e três catinonas sintéticas, as precisões intradia e interdia variaram, respectivamente, entre 0,7% e 8,5% e 4,0% e 14,7% - todas abaixo de 15% - enquanto a

exatidão variou entre -11,4% e -0,1%, valores considerados aceitáveis para os requisitos de validação ( $\pm 20\%$ ).

Por outro lado, o efeito de matriz foi observado para todos os analitos. Contudo, considerando que o sangue *post-mortem* é uma matriz biológica complexa, foram obtidos valores aceitáveis, variando de -12,9% a 15,2%, para concentrações baixas ( $20 \text{ ng.mL}^{-1}$ ) e altas ( $200 \text{ ng.mL}^{-1}$ ), respectivamente, todas abaixo do valor recomendado pelo SWGTOX ( $ME \pm 25\%$ ). As recuperações variaram de 60,2% a 86,2% e foram reprodutíveis e satisfatórias para todos os analitos, de acordo com os critérios estabelecidos pelas diretrizes do GTFCh, preferencialmente acima de 50%.

Em trabalhos anteriores, relacionados com a determinação de estimulantes do tipo anfetamina e catinonas sintéticas em amostras de sangue, valores de recuperação tão baixos quanto 18%, ou seja, abaixo dos obtidos neste estudo, foram observados para algumas catinonas, como metilona e mefedrona, usando extração líquido-líquido com 1-clorobutano, enquanto recuperações variando de 55,5% a 77,5% foram obtidas para MDA, MDMA e MBDB [84-86].



Tabela 44. Precisão intra e interdia, exatidão e recuperações para cada analito em concentrações baixas, médias e altas (n = 15). O efeito da matriz foi avaliado em concentrações baixas e altas (n = 6)

Nome	Precisão intradia (%RSD)			Precisão interdia (%RSD)			Exatidão (%)			Recuperação (%)			Efeito matriz (%)	
	10 ng.mL <sup>-1</sup>	50 ng.mL <sup>-1</sup>	200 ng.mL <sup>-1</sup>	10 ng.mL <sup>-1</sup>	50 ng.mL <sup>-1</sup>	200 ng.mL <sup>-1</sup>	10 ng.mL <sup>-1</sup>	50 ng.mL <sup>-1</sup>	200 ng.mL <sup>-1</sup>	10 ng.mL <sup>-1</sup>	50 ng.mL <sup>-1</sup>	200 ng.mL <sup>-1</sup>	20 ng.mL <sup>-1</sup>	200 ng.mL <sup>-1</sup>
AMP	5.7	4.4	5.1	12.5	4.9	11.0	-3.8	-11,4	-2.0	81.0	60.8	63.4	-12,9	12,7
MET	7.3	2.6	5.6	13.1	8.2	11.9	-1,3	-5,5	-2,9	64.9	62.3	67.2	-4,9	6,9
MDA	6.1	4.9	7.1	6.5	6.8	11.6	-1,2	-7,6	-1,3	62.5	62.4	67.6	1,4	15,2
FEN	6.9	7.8	8.4	5.3	7.4	14.6	-1,2	-10,2	-8,6	86.2	67.4	65.5	-3,5	10,1
βk-MDMA	5.8	4.9	6.6	6.8	9.7	14.0	-0,3	-10,0	-3,7	77.3	69.8	61.4	8,8	11,9
MDMA	7.2	3.0	6.0	5.4	6.2	14.7	-3,4	-6,7	-3,8	69.0	65.3	67.0	9,3	1,2
βk-MDEA	5.1	3.9	6.5	8.2	6.9	13.3	-0,1	-8,3	-5,2	73.4	64.4	68.3	-3,8	6,0
MDEA	7.3	4.2	5.8	9.6	6.1	10.9	-2,0	-8,3	-5,6	65.5	64.9	65.1	-0,3	-8,6
MBDB	8.5	5.6	5.6	7.6	4.9	12.4	-3,4	-9,9	-5,3	65.8	64.0	66.9	4,5	14,9
NEP	7.0	5.7	4.0	10.3	9.7	13.3	-5,0	-10,9	-4,2	64.9	63.0	66.7	-8,9	13,6
CBZ	6.5	0.7	5.5	9.3	5.5	10.5	-5,5	-10,6	-6,0	69.9	60.2	62.3	0,3	10,4

Com o objetivo de fazer uma breve comparação entre alguns parâmetros de validação, a Tabela 45 apresenta os valores obtidos neste estudo e em outros publicados anteriormente na literatura.

Tabela 45. Comparação da performance do método em relação a outros métodos similares desenvolvidos anteriormente

Técnica analítica	Preparo de amostras	Volume de amostra (mL)	LD (ng.mL <sup>-1</sup> )	Intervalo (ng.mL <sup>-1</sup> )	Referência
LC-MS/MS	PPT	0.25	0.5 – 1.7	5 - 500	Este estudo
LC-MS/MS	SPE	0.25	1.0	1 - 500	[160]
LC-MS/MS	PPT	0.2	0.3	1 - 100	[110]
GC-MS	DLLME	2.0	1 – 10	2 - 1000	[85]
GC-MS/MS	LLE	0.2	0.02 – 0.7	1 – 250	[88]
GC-MS/MS	LLE	0.2	0.09 – 0.8	1 – 500	[86]
GC-MS	LLE	2.0	5.0	20 - 25000	[84]

#### 4.5.3. Aplicação do método na análise de amostras reais

O método desenvolvido foi aplicado na análise de cinquenta amostras de sangue, coletadas durante procedimentos médico-legais em casos com histórico de uso de drogas de abuso ou fármacos (por exemplo, cocaína e metabólitos, anfetaminas e outros). Dentre estas, uma única amostra de sangue *ante-mortem* foi analisada, relacionada a um caso de agressão sexual, considerando que as demais amostras foram relacionadas com casos *post-mortem*. As amostras biológicas foram obtidas no Instituto Médico Legal Dr. Augusto Leite, em Aracaju, no período de janeiro de 2019 a maio de 2020, durante procedimentos periciais por médicos legistas para investigação de intoxicações graves ou fatais. Das cinquenta amostras analisadas, cinco amostras (10%) apresentaram resultados positivos para os estimulantes do tipo anfetamina incluídos neste método. Como pode ser visto na Tabela 46, MDMA, MDA e AMP foram as substâncias mais

encontradas em amostras de sangue, em concentrações que variaram de  $< 5,0 \text{ ng.mL}^{-1}$  a  $389,3 \text{ ng.mL}^{-1}$ , para MDMA no caso #5 e AMP no caso #2, respectivamente. CBZ foi encontrado em uma amostra de sangue, relacionada a um acidente de trânsito com caminhão, em uma concentração de  $16,7 \text{ ng.mL}^{-1}$ .

O caso #1 foi relacionado a um contexto de agressão sexual, em que uma jovem que participava de uma festa *rave*, em uma pequena cidade do interior de Sergipe, havia consumido bebida alcoólica, supostamente contaminada com alguma substância psicoativa. A vítima foi atendida em um hospital e encaminhada para o Instituto Médico Legal, onde a amostra de sangue foi coletada para realização de análise toxicológica. Nessa amostra foram encontradas MDMA e MDA, em concentrações de  $31,6 \text{ ng.mL}^{-1}$  e  $7,1 \text{ ng.mL}^{-1}$ , respectivamente. A partir desses resultados supõe-se que, caso não tenha ingerido *ecstasy* de forma voluntária, a vítima poderia ter ingerido alguma bebida contendo MDMA na forma de pó ou cristais, a qual é popularmente conhecida como MD ou “Michael Douglas”. A alta pureza dessa forma de apresentação, como mostrado na seção 4.2, tem incentivado o uso da droga, sem que haja efeitos psicoativos secundários, produzidos por outras substâncias, como a cafeína usada como adulterante, por exemplo.

Tabela 46. Concentrações (em  $\text{ng.mL}^{-1}$ ) de estimulantes do tipo anfetamina encontrados em amostras de sangue, em casos relacionados a crime ou morte violenta

Caso	Histórico	Gênero	Idade*	Analito	Conc. ( $\text{ng.mL}^{-1}$ )
#1	Agressão sexual <sup>‡</sup>	Feminino	19	MDMA	31,6
				MDA	7,1
#2	Acidente de trânsito com caminhão	Masculino	N.D.	AMP	389,3
				CBZ	16,7
#3	Intoxicação	Masculino	N.D.	MDMA	114,0
				MDA	104,3
#4	Acidente de trânsito com caminhão	Masculino	40	AMP	44,8
#5	Suposto suicídio	Masculino	25	MDMA	$< 5,0$

\* N.D. não declarado; <sup>‡</sup> Caso *ante-mortem*;

Embora todas as drogas sintéticas abrangidas por esse método tenham sido encontradas e apreendidas por órgãos de segurança pública dos dois estados da região nordeste do Brasil, envolvidos nesse estudo, o que justificou a inclusão delas, as catinonas sintéticas, contudo, têm sido apreendidas com menor frequência nos últimos meses. Além disso, embora não façam parte do escopo do método desenvolvido, cocaína, álcool, benzodiazepínicos e alguns produtos de biotransformação também foram detectados em algumas das amostras analisadas em uma triagem anterior. A presença de MDMA (n=3), MDA (n=2) e AMP (n=2) em amostras de sangue, foi compatível com apreensões de drogas sintéticas ocorridas em Sergipe, com maior frequência, durante o mesmo período deste estudo. Após as primeiras apreensões de comprimidos de *ecstasy* contendo N-etilpentilona, em 2016, as substâncias atualmente mais encontradas nesses comprimidos são MDMA e MDA, seguindo a tendência atual de outros estados e regiões brasileiras, como observado na seção 4.3 deste estudo [75,163].

Por outro lado, CBZ é muito usado atualmente como um estimulante por motoristas de caminhão nas estradas brasileiras, na forma de comprimidos de *Nobésio*, como apresentado na seção 4.4. Isso pode demonstrar a contribuição no consumo dessa substância para a ocorrência de acidentes de trânsito com caminhões, como observado no caso #2, apresentado na Tabela 46 acima. Além disso, a AMP é um dos principais produtos de biotransformação formados após a ingestão de comprimidos brancos de *Nobésio*, os quais normalmente contém clobenzorex [164,165].

Em um estudo realizado por Maurer et al. ficou demonstrado que, após a ingestão de 60 mg de clobenzorex, o composto inalterado e/ou seus metabólitos podem ser detectados por GC-MS por até 84 h em amostras de urina. Todavia, o clobenzorex é detectado somente até poucas horas após a sua ingestão, enquanto a excreção da anfetamina pode ocorrer em até 60 h após o uso [166].

Desse modo, a detecção de CBZ em sangue *post-mortem*, como no caso relatado neste trabalho, pode indicar que o uso dessa substância ocorreu poucas horas antes do acidente fatal. Essa hipótese é reforçada pelo fato de que a amostra #2 apresentou, juntamente com CBZ, as maiores concentrações determinadas para a AMP.

A Figura 44 a seguir apresenta um cromatograma de MRM de uma amostra real, obtida quando aplicado o método analítico desenvolvido.

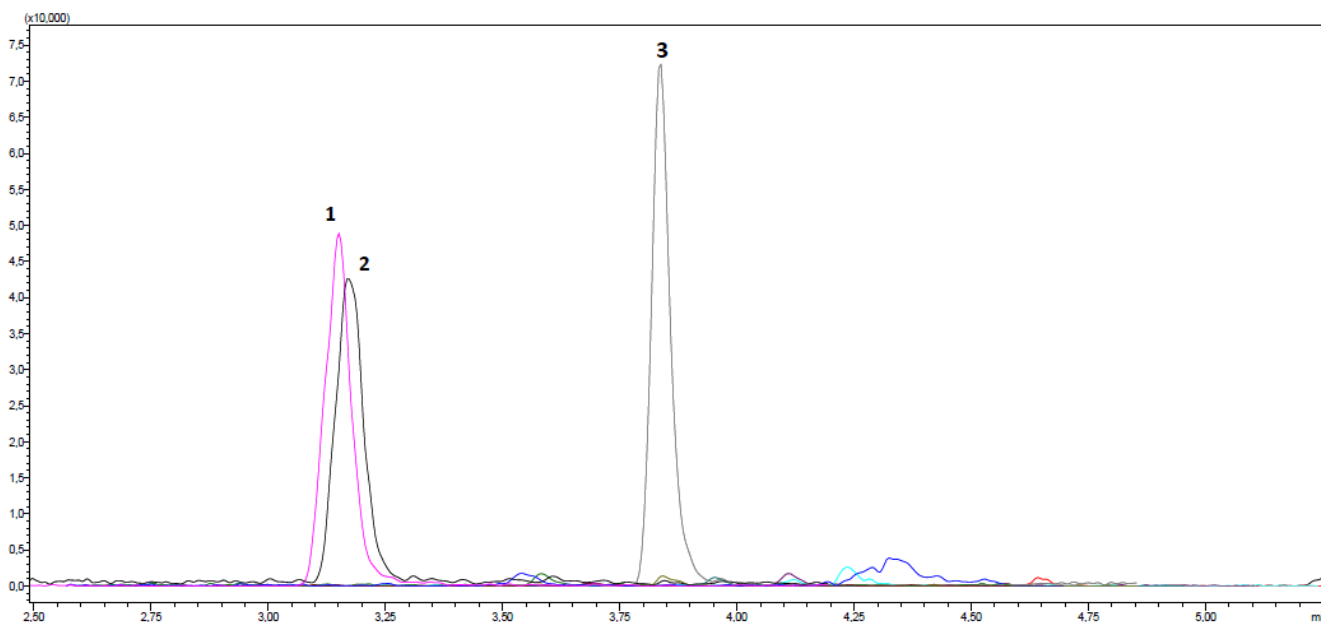


Figura 44. Cromatograma de MRM para AMP-d6 (1), AMP (2) e MDMA-d5 (3) para a amostra de sangue post-mortem do caso #4. A anfetamina foi encontrada na concentração de  $44,8 \text{ ng.mL}^{-1}$ .

#### 4.5.4. Conclusões

Um método simples e rápido, baseado em extração por PPT e análise por LC-MS/MS, foi desenvolvido e validado para determinação, em sangue *post-mortem* e *ante-mortem*, de onze estimulantes do tipo anfetamina e catinonas sintéticas, mais comumente encontrados nesta região do Brasil nos últimos anos.

O método demonstrou boa sensibilidade, com baixos valores de LD e LQ, além de valores aceitáveis de precisão e recuperação. Quando o método foi aplicado a casos forenses reais, cinco amostras de sangue, entre cinquenta amostras analisadas, apresentaram valores positivos para quatro estimulantes do tipo anfetamina, em concentrações que variaram de  $< 5,0 \text{ ng.mL}^{-1}$  a  $389,3 \text{ ng.mL}^{-1}$ . Esses resultados estão de acordo com as apreensões de drogas sintéticas mais identificadas, ocorridas em Sergipe, no mesmo período deste estudo.

É importante destacar que, em comparação com outros métodos tradicionais, tais como LLE e SPE [159,161], as principais vantagens, combinadas com uma análise cromatográfica rápida, são o seu baixo custo, rapidez de execução no preparo das amostras de sangue e sua aplicação aos compostos com diferentes propriedades químicas. Por outro lado, o uso de pequenos volumes de amostra, junto a uma etapa de filtração, contribui para reduzir a transferência de interferentes da matriz para o extrato final.

Cabe ressaltar que as substâncias cujas concentrações foram determinadas nas amostras de sangue analisadas, faziam parte do grupo de drogas sintéticas identificadas nas amostras de comprimidos apreendidos de *ecstasy* e *Nobésio*. Esses resultados estão de acordo com as apreensões mais frequentes ocorridas na Bahia e em Sergipe, no mesmo período deste estudo, mostrando também uma conexão entre o uso de CBZ e a ocorrência de acidentes de trânsito.

Ao nosso conhecimento, este trabalho é o primeiro a reportar CBZ em uma amostra de sangue *post mortem*. O CBZ é atualmente usado por motoristas de caminhão em estradas brasileiras, na forma de comprimidos de *Nobésio*. Desse modo, o método provou ser de grande utilidade para ser aplicado na investigação de casos fatais de acidentes de trânsito, os quais representam a principal demanda dos laboratórios de toxicologia forense do Brasil.

O método agora está sendo implementado para uso em um protocolo de rotina no laboratório de toxicologia forense em Sergipe, considerando que é possível expandir a quantidade de analitos que podem ser incluídos, uma vez que novas catinonas aparecem com frequência no mercado ilícito de drogas.

## **5. Considerações finais**

---



Nesse estudo, a partir das apreensões de drogas sintéticas realizadas no período de 2014 a 2019, em 17 cidades da Bahia, incluindo a capital Salvador, e em Aracaju no estado de Sergipe, foram identificadas vinte e uma drogas sintéticas entre estimulantes do tipo anfetamina (ATS) e novas substâncias psicoativas (NPS), presentes em comprimidos, selos e também em forma de pós ou cristais, o que fornece um cenário importante sobre a ocorrência de drogas sintéticas clássicas e novas substâncias, nesses dois estados da região nordeste do Brasil.

Entre essas substâncias destaca-se a 4-hidroxi-metilisopropil-triptamina (4-HO-MIPT), apreendida em 2018 e que ainda não constava como uma substância proscrita, de acordo com a legislação brasileira. Após as análises por GC-MS e NMR e a notificação sobre a identificação dessa droga, a ANVISA a incluiu na lista de substâncias proscritas no Brasil, após a publicação da Resolução da Diretoria Colegiada nº 246 de 21/08/2018.

Cinco das substâncias identificadas (MDMA, clobenzorex, metilona, etilona e N-etilpentilona), as quais se apresentavam na forma de cristais e em quantidades relativamente grandes (maiores que 60 mg), puderam ter a sua pureza determinada por qNMR, sendo a partir daí empregadas como padrões analíticos, no desenvolvimento de novos métodos. As demais dezesseis substâncias foram utilizadas como padrões de trabalho na identificação de novas apreensões ocorridas nos dois estados.

A estratégia de utilização de substâncias apreendidas, como padrões de trabalho, tem demonstrado resultados bastante promissores na substituição de padrões analíticos certificados, considerando a pouca disponibilidade no mercado nacional e a dificuldade de aquisição. Com esses padrões foi possível desenvolver e validar métodos analíticos para determinação dessas drogas em materiais apreendidos, e em material biológico de vítimas de intoxicação, no contexto da toxicologia forense.

Enquanto algumas substâncias tiveram baixa ocorrência nas apreensões consideradas no período do estudo (às vezes apenas uma amostra), como, por exemplo, N-etilpentedrona e difenidina. MDMA e clobenzorex foram as drogas sintéticas que predominaram, estando presentes em amostras de comprimidos apreendidos, principalmente nas cidades de Salvador e Aracaju, para o MDMA, e clobenzorex para todas as dezessete cidades incluídas neste estudo.

De forma a avaliar a sua pureza, bem como estudar possíveis variações de composição ao longo do período estudado, um método analítico baseado em GC-MS foi desenvolvido e otimizado, para a determinação de doze substâncias psicoativas e adulterantes em comprimidos de *Nobésio* e de *ecstasy*. O método desenvolvido apresentou faixa de linearidade de 1 - 100  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , limites de detecção (LD) entre 0,4 – 1,0  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  e limites de quantificação (LQ) entre 1 – 5  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ .

Os resultados demonstraram que, no caso das amostras de comprimidos de *Nobésio*, as quantidades de clobenzorex variaram entre 2,15 – 34,5 mg/comprimido, sendo que o perfil de concentração dessa droga se alterou ao longo do período do estudo, tendo diminuído nos últimos anos com o aumento da concentração de cafeína nos comprimidos. O agrupamento de amostras baseado no tratamento estatístico das características físicas e composição química dos comprimidos, aliado à quimiometria (PCA e HCA), revelou uma tendência de similaridade entre um pequeno grupo de treze comprimidos, apreendidos em diferentes cidades, mas com o perfil químico e físico semelhantes.

Nas amostras de comprimidos de *ecstasy*, a substância psicoativa com maior prevalência foi MDMA, com quantidades entre 27,3–187,1 mg/comprimido, sendo encontrada em 57% das amostras analisadas. Por outro lado, a cafeína foi determinada em 36% dos comprimidos analisados, em concentrações que variaram entre 5,4 – 217,7 mg/comprimido, sendo amplamente empregada como adulterante. Combinações de duas

ou mais substâncias, como MDMA, cafeína, anfetamina, MDA e catinonas sintéticas, como metilona, etilona e N-etilpentilona, foram identificadas em 34% das amostras analisadas. A catinona sintética com maior prevalência nas amostras analisadas foi a N-etilpentilona (12%) com quantidades que variaram entre 7,7 - 87,2 mg/comprimido.

Concluindo esse estudo, foi desenvolvido um método analítico, com preparo de amostras simplificado, baseado em precipitação de proteínas (PPT) e análise por LC-MS/MS, para a determinação de oito estimulantes do tipo anfetamina e três catinonas sintéticas em amostras de sangue *post-mortem*. As amostras de vítimas fatais foram coletadas durante procedimentos médico-legais, a partir de cinquenta casos de possível ingestão de drogas de abuso e fármacos, em diferentes cenários como acidente de trânsito, agressão sexual e intoxicação exógena.

O método desenvolvido apresentou faixa de linearidade entre 5 – 500 ng.mL<sup>-1</sup>, limites de detecção entre 0,5 - 1,7 ng.mL<sup>-1</sup> e limites de quantificação de 5,0 ng.mL<sup>-1</sup> para todos os compostos, enquanto a recuperação variou entre 60,2% e 86,2%. Todos os valores foram considerados satisfatórios de acordo com as diretrizes do SWGTOX e GTFCh. Em cinco das amostras foram identificadas as substâncias MDMA, MDA, anfetamina e clobenzorex, em concentrações que variaram entre < 5,0 ng.mL<sup>-1</sup> (MDMA no caso #5) e 389,3 ng.mL<sup>-1</sup> (anfetamina no caso #2). O método apresenta como principais vantagens o seu baixo custo, rapidez de execução no preparo das amostras de sangue *post-mortem* e sua aplicação a compostos com diferentes propriedades químicas, além do uso de pequenos volumes de amostra.

Ao nosso conhecimento, este é o primeiro trabalho a reportar clobenzorex, em uma amostra de sangue, obtida de um caso *post-mortem*. O clobenzorex é atualmente usado como estimulante, por motoristas profissionais nas estradas brasileiras, com o objetivo de manter o estado de alerta e atenção em longos períodos de trabalho. Desse modo, o método provou ser de grande utilidade para ser aplicado, por exemplo, na investigação de

casos fatais de acidentes de trânsito, os quais representam a principal demanda dos laboratórios de toxicologia forense do Brasil.

Finalmente, cabe destacar que os resultados obtidos com a identificação de diversas novas substâncias psicoativas na Bahia e em Sergipe, demonstram que a população desses estados está exposta, frente ao comércio ilícito dessas drogas. Dessa forma, é importante que as autoridades de saúde estejam atentas para o atendimento de possíveis casos de intoxicação por essas substâncias, em unidades de saúde, a exemplo daqueles relatados ao longo desse estudo. Em relação às drogas sintéticas clássicas, como o MDMA, foi observado nos últimos anos o aumento na quantidade dessa droga em comprimidos de *ecstasy*. Foram encontrados valores acima de 185 mg/comprimido, o que pode explicar o crescente número de casos de intoxicações graves ou fatais pelo uso dessa droga sintética, ou seja, um problema de saúde pública. No âmbito da segurança pública, ficou claro que o uso de substâncias psicoativas como o clobenzorex, nas principais cidades da Bahia e em Sergipe, onde há um grande fluxo de caminhões nas estradas, pode contribuir para a ocorrência de acidentes de trânsito nessas regiões. Por outro lado, com a diversidade de novas substâncias psicoativas identificadas nas amostras apreendidas, fica evidente a necessidade de maiores investimentos na adequação dos laboratórios forenses e no desenvolvimento de novos métodos, tornando-os capazes de analisar essas substâncias e outras que possam surgir em materiais apreendidos e em amostras biológicas no contexto da química forense e da toxicologia forense.

Por fim, diante desses achados, o desenvolvimento futuro de métodos analíticos mais abrangentes, com a inclusão de várias NSP identificadas nesse estudo, pode ser bastante promissor nas análises toxicológicas em material biológico *post-mortem*, com o objetivo de investigar possíveis intoxicações graves com essas drogas.

## **6. Referências bibliográficas**

---

- [1] BRANDT, SD; KING, LA; BROWN, ME. The new drug phenomenon. *Drug Testing and Analysis* 2014, 6, 587–597
- [2] ZINGG, C; The analysis of ecstasy tablets in a forensic drug intelligence perspective. Tese de doutorado. Université de Lausanne, Lausanne, 2005
- [3] United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). Terminology and Information on Drug, 3th edition; New York: 2016. United Nations
- [4] Presidência da República. Lei nº 11.343, de 23 de agosto de 2006 [www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_ato2004-2006/2006/lei/l11343.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2004-2006/2006/lei/l11343.htm) (Acesso em 05/03/19)
- [5] Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Portaria 344/98 SVS/MS
- [6] Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Orientações sobre a classificação de substâncias proscritas por classes estruturais do grupo das catinonas sintéticas (RDC nº 175 de 19 de setembro de 2017);
- [7] United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). <http://www.unodc.org/lpo-brazil/pt/drogas/marco-legal.html> (Acesso em 05/03/19)
- [8] VI Levantamento Nacional sobre o Consumo de Drogas Psicotrópicas entre Estudantes do Ensino Fundamental e Médio das Redes Pública e Privada de Ensino nas 27 Capitais Brasileiras – 2010. São Paulo: CEBRID - Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas; UNIFESP - Universidade Federal de São Paulo, 2010.
- [9] III Levantamento Nacional sobre o Uso de Drogas pela População Brasileira/ Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnologia em Saúde ICICT/Fiocruz; Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 2019.
- [10] CUNHA, R. L.; SANTANA, M. M. P.; OLIVEIRA, C. S. L. Preliminary Detection of New Psychoactive Substances (NPS) in Synthetic Drugs Seizures in the Northeast Brazil in a Period of Two Years (2014-2016). *Brazilian Journal of Forensic Sciences, Medical Law and Bioethics*, v. 6, p. 247-257, 2017

- [11] TOGNI, LR; LANARO, R; RESENDE, RR; COSTA, JL. The Variability of Ecstasy Tablets Composition in Brazil. *Journal of Forensic Sciences*, 2015; 60(1):147-51
- [12] GUIRGUIS, A; CORKERY, JM; STAIR, JL; KIRTON, SB; ZLOH, M; SCHIFANO, F. Intended and unintended use of cathinone mixtures. *Human Psychopharmacology: Clinical & Experimental* 2017;32:e2598.
- [13] PALAMAR, J; SALOMONE, A; VINCENTI, M; CLELAND, C. Detection of “bath salts” and other novel psychoactive substances in hair samples of ecstasy/MDMA/“Molly” users. *Drug and Alcohol Dependence* 161 (2016) 200–205.
- [14] PANTANO, F; GRAZIANO, S; PACIFICI, R; BUSARDÒ, FP; PICHINI, S. New Psychoactive Substances: A Matter of Time. *Current Neuropharmacology*, 2019, 17, No. 9
- [15] ZAMENGO, L; FRISON, G; BETTIN, C; SCIARRONE, R. Understanding the risks associated with the use of new psychoactive substances (NPS): High variability of active ingredients concentration, mislabeled preparations, multiple psychoactive substances in single products. *Toxicology Letters* 229 (2014) 220–228.
- [16] Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência (EMCDDA), Relatório Europeu sobre Drogas 2019: Tendências e evoluções, Serviço das Publicações da União Europeia, Luxemburgo, 2019
- [17] ODOARDI S; ROMOLO FS; STRANO-ROSSI S. A snapshot on NPS in Italy: Distribution of drugs in seized materials analyzed in an Italian forensic laboratory in the period 2013–2015. *Forensic Science International* 265 (2016) 116–120
- [18] ARCHER, RP; TREBLE, R; WILLIAMS, K. Reference materials for new psychoactive substances. *Drug Testing and Analysis* 2011, 3, 505–514
- [19] GRIFFITHS P; GÖTZ W; Forewords. In: DARGAN P; WOOD D. *Novel Psychoactive Substances: Classification, Pharmacology and Toxicology*. Oxford: Academic Press; 2013. ix-x

[20] Recognizing and Identifying NPS for Enforcement and Forensic Purposes: Challenges and Practices in Europe. EPS NPS Project, RiSSC – Research Centre on Security and Crime, 2016 [www.npsproject.eu](http://www.npsproject.eu) (Acesso em 06/07/2020)

[21] KELLY, J. Cathinone derivatives: A review of their chemistry, pharmacology and toxicology. *Drug Testing and Analysis*, 2011; 3:439-53

[22] United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). *World Drug Report 2015*. New York, United States 2015.

[23] *Global Synthetic Drugs Assessment 2014 - Amphetamine-type stimulants and New Psychoactive Substances*. New York: United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). United Nations, 2014

[24] CRUICKSHANK, CC; DYER, KR. A review of the clinical pharmacology of methamphetamine. *Addiction*, 2009; 104, 1085–1099

[25] ROTHMAN, RB; BAUMANN, MH. Monoamine transporters and psychostimulant drugs. *European Journal of Pharmacology* 479 (2003) 23–40

[26] European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction – EMCDDA (2013). “New drugs in Europe –EMCDDA/Europol 2012 Annual Report on the implementation of Council Decision 2005/387/JHA”. Luxemburg: Publications Office of the European Union

[27] CRUZ, FC; OLIVEIRA, PEC; LEÃO, RM; BIANCHI, PC. Anfetamina e derivados In: DORTA, DJ; YONAMINE, M; COSTA, JL; MARTINIS, BS. *Toxicologia Forense*. São Paulo: Blucher, 2018. p. 166

[28] United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). *World Drug Report 2018*. New York, United States 2018

[29] United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). *Amphetamine-Type Stimulants in Latin America 2014*. New York, United States 2014



- [30] European Monitoring Centre for Drugs Drug Addiction (EMCDDA). Synthetic drugs. In: EMCDDA 2010 Annual report on the state of the drugs problem in Europe
- [31] MOUTENEY, J; GRIFFITHS, P; BO, A; CUNNINGHAM A; MATIAS, J; PIRONA, A. Nine reasons why ecstasy is not quite what it used be. *International Journal of Drug Policy* 51 (2018) 36-41.
- [32] SITTE, HH; FREISSMUTH, M. Amphetamines, new psychoactive drugs and the monoamine transporter cycle. *Trends in Pharmacological Sciences* (2015) Vol. 36, 1
- [33] RANG HP; DALE, MM; RITTER, JM; FLOWER, RJ. Estimulantes do SNC e psicotomiméticos. *Farmacologia*. Rio de Janeiro, Elsevier. 2007. Pág. 611
- [34] XAVIER, CAC; LOBO, PLD, FONTELES, MMF; VASCONCELOS, SMM; VIANA, GSB; SOUSA, FCF. Êxtase (MDMA): efeitos farmacológicos e tóxicos, mecanismo de ação e abordagem clínica. *Revista de Psiquiatria Clínica* 35 (3); 96-103, 2008
- [35] WILENS, TE; SPENCER, TJ. Pharmacology of Amphetamines. In: TARTER, RE; AMMERMAN, R; PEGGY, J. *Handbook of Substance Abuse: Neurobehavioral Pharmacology*. New York: Springer, 1998. 499-513.
- [36] BERGER, M; ROTH, B. Farmacologia da Neurotransmissão Serotoninérgica e Adrenérgica Central. In: GOLAN, DE; TASHJIAN AH; ARMSTRONG, EJ; ARMSTRONG, AW. *Princípios de Farmacologia: A Base Fisiopatológica da Farmacoterapia*. 3ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014. (456-492)
- [37] MAURER, HH. Chemistry, Pharmacology, and Metabolism of Emerging Drugs of Abuse. *Therapeutic Drug Monitoring* Vol 32, 5, 2010
- [38] Peyote <https://en.wikipedia.org/wiki/Peyote> (Acesso em 17/02/2019)
- [39] EVANS-BROWN, M; SEDEFOV, R. Responding to New Psychoactive Substances in the European Union: Early Warning, Risk Assessment, and Control Measures. In: MAURER, HH; BRANDT, SD. *New Psychoactive Substances: Pharmacology, Clinical, Forensic and Analytical Toxicology*. Cham, Switzerland: Springer Nature AG, 2018. (3-49)

[40] United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). Early warning advisory on NPS, 2019. [www.unodc.org/nps](http://www.unodc.org/nps) (Acesso em 09/07/2020)

[41] SOUZA LF; VIEIRA, TS; ALCANTARA, GB; LIÃO, LM. HR-MAS NMR for Rapid Identification of Illicit Substances in Tablets and Blotter Papers Seized by Police Department. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, vol. 27, No. 11, 2141-2148, 2016

[42] Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). [http://formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id\\_aplicacao=28129](http://formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id_aplicacao=28129) (acesso em 06/08/18)

[43] COSTA, J. L.; WANG, A. Y. ; MICKE, G. A. ; MALDANER, A. O. ; ROMANO, R. L. ; MARTINS-JUNIOR, H. A. ; NEGRINI NETO, O. ; TAVARES, M. F. M. . Chemical identification of 2,5-dimethoxy-4-bromoamphetamine (DOB). *Forensic Science International* v. 173, p. 130-136, 2007

[44] LANARO, R. ; COSTA, JL. ; ZANOLLI FILHO, LA. ; CAZENAVE, SOS. Identificação química da clorofenilpiperazina (CPP) em comprimidos apreendidos. *Química Nova*, v. 33, p. 725-729, 2010

[45] ROMÃO, W; LALLI, PM. ; FRANCO, MF; SANVIDO, G; SCHWAB, NV; LANARO, R; COSTA, JL; SABINO, BD; BUENO, MIMS; SA, GF; DARODA, RJ; SOUZA, V; EBERLIN, MN. Chemical profile of meta-chlorophenylpiperazine (m-CPP) in ecstasy tablets by easy ambient sonic-spray ionization, X-ray fluorescence, ion mobility mass spectrometry and NMR. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 400: 3053-3064, 2011.

[46] TETTEY, JNA; CREAN, C; IFEAGWU, SC; RAITHELHUBER, M. Emergence, Diversity and Control of New Psychoactive Substances: a Global Perspective. In: MAURER, HH; BRANDT, SD. *New Psychoactive Substances: Pharmacology, Clinical, Forensic and Analytical Toxicology*. Cham, Switzerland: Springer Nature AG, 2018. (51-67)

[47] KING LA; KICMAN AT. A brief history of 'new psychoactive substances'. *Drug Testing and Analysis* 2011,3,401-403

[48] FREYE, E. Pharmacology and Abuse of Cocaine, Amphetamines, Ecstasy and Related Designer Drugs. University Düsseldorf, Germany: Springer. 2009.

[49] KHANRA, S; SEN, S. Pharmacoterrorism: We should be worried. Asian Journal of Psychiatry 22 (2016) 83

[50] United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). World Drug Report 2017. Market Analysis of Synthetic Drugs: Amphetamine-type stimulants and New Psychoactive Substances - Chapter 4. New York: United Nations 2017

[51] United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). World Drug Report 2018. New York, United States 2018

[52] Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Dispõe sobre a atualização das Listas de Substâncias Entorpecentes, Psicotrópicas, Precursoras e Outras sob Controle Especial. (RDC nº 175, de 15 de setembro de 2017).

[53] AQUINO, EM; COSTA, JL. Catinonas. In: DORTA, DJ; YONAMINE, M; COSTA, JL; MARTINIS, BS. Toxicologia Forense. São Paulo: Blucher, 2018. 266-276

[54] SHULGIN, AT; MANNING, T; DALEY, PF. The Shulgin Index – Psychedelic Phenethylamines and Related Compounds. Berkeley: Transform Press, 2012 1<sup>st</sup> edition. Xvii

[55] MAURER, HH. Chemistry, Pharmacology, and Metabolism of Emerging Drugs of Abuse. Therapeutic Drug Monitoring 32, 5; 2010

[56] BHARATE, SS; MIGNANI, S; VISHWAKARMA, RA. Why Are the Majority of Active Compounds in the CNS Domain Natural Products? A Critical Analysis. Journal of Medicinal Chemistry 2018, 61, 10345–10374

- [57] ZUBA, D; SEKUŁA, K; BUCZEK, A. Identification and characterization of 2,5-dimethoxy-4-nitro- $\beta$ -phenethylamine (2C-N) - a new member of 2C-series of designer drug. *Forensic Science International*. 2012 Oct 10;222(1-3):298-305
- [58] C.A.Y. WAYHS, M. REIS, K.C. MARIOTTI, W. ROMÃO, B.G. VAZ, R.S. ORTIZ, R.P. LIMBERGER. NBOMe: perfil de apreensões da Polícia Federal no Brasil. *Revista Brasileira de Criminalística* 5(3), 22-29, 2016
- [59] TAVARES, IS; YONAMINE, M. Novas Substâncias Psicoativas: canabinóides sintéticos, derivados da fenetilamina e derivados da triptamina. In: DORTA, DJ; YONAMINE, M; COSTA, JL; MARTINIS, BS. *Toxicologia Forense*. São Paulo: Blucher, 2018. 237-253.
- [60] POKLIS, JL; RASO, SA; ALFORD, KN; POKLIS, A; PEACE, MR. Analysis of 25I-NBOMe, 25B-NBOMe, 25C-NBOMe and Other Dimethoxyphenyl-N-[(2-Methoxyphenyl) Methyl] Ethanamine Derivatives on Blotter Paper; *Journal of Analytical Toxicology* 2015;39:617-623
- [61] MOHR, ALA; FRISCIA, MDP; KACINKO, DB; LOGAN, BK. Analysis of Novel Synthetic Opioids U-47700, U-50488 and Furanyl Fentanyl by LC-MS/MS in Postmortem Casework. *Journal of Analytical Toxicology*, 2016 (1-9)
- [62] LAWN, W; BARRATT, M; WILLIAMS, M; HONE, A; WINSTOCK, A. The NBOMe hallucinogenic drug series: Patterns of use, characteristics of users and self-reported effects in a large international sample. *Journal of Psychopharmacology* 2014, Vol. 28(8) 780-788
- [63] SHULGIN A; SHULGIN A. *TIHKAL: The Continuation*, Transform Press: Berkeley, California, 1997
- [64] ARAUJO, AM; CARVALHO, F; BASTOS, ML; PINHO, PG; CARVALHO, M. The hallucinogenic world of tryptamines: an updated review. *Archives of Toxicology* (2015) 89:1151-1173

[65] GAUJAC, A. Estudos sobre o psicoativo N,N-dimetiltriptamina (DMT) em *Mimosa tenuiflora* (Willd.) Poiret e em bebidas consumidas em contexto religioso. Tese de doutorado. Universidade Federal da Bahia. Salvador, 2013.

[66] TETTEY, JNA; CREAN, C; IFEAGWU, SC; RAITHELHUBER, M. Emergence, Diversity and Control of New Psychoactive Substances: a Global Perspective. In: MAURER, HH; BRANDT, SD. *New Psychoactive Substances: Pharmacology, Clinical, Forensic and Analytical Toxicology*. Cham, Switzerland: Springer Nature AG, 2018. (51-67)

[67] LI, Q; CHAN, WM; RUDD, JA; WANG, CM; LAM, PYH; WAI, MSM; WOOD, DM; DARGA, PI; YEW, DT. Ketamine. In: DARGAN P; WOOD D. *Novel Psychoactive Substances: Classification, Pharmacology and Toxicology*. Oxford: Academic Press; 2013. 285-316.

[68] European Monitoring Centre for Drugs Drug Addiction (EMCDDA). High-risk drug use and new psychoactive substances. In: EMCDDA 2017 Rapid Communication.

[69] BAER, I; The analysis of excipients in ecstasy tablets and their contribution in a drug profiling context. Tese de doutorado. Université de Lausanne, Lausanne, 2007

[70] COUCHMAN, L; FRINCULESCU, A; SOBREIRA, C; SHINE, T; RAMSEY, J; HECHT, M; KIPPER, K; HOLT, D; JOHNSTON, A. Variability in content and dissolution profiles of MDMA tablets collected in the UK between 2001 and 2018 – A potential risk to users? *Drug Testing and Analysis* 2019;11:1172–1182

[71] GINÉ, CV; VILAMALA, MV; ESPINOSA, IF; LLADANOSA, CG; ÁLVAREZ, NC; FRUITÓS, AF; RODRÍGUEZ, JR; SALVANY, AD; FORNELL, RT. Crystals and tablets in Spanish: Are they the same or different in terms of purity and adulteration? *Forensic Science International* 263 (2016) 164-168.

[72] GAULIER, JM; ALLORGE, D; MARTINEZ, M; NEFAU, T; HUMBERT, L; RICHEVAL, C. The comeback of Ecstasy: New designs and increased MDMA content. *Toxicologie Analytique & Clinique* (2017) 29, 144-145.

[73] DECONICK, E; VAN CAMPENHOUT, R; AOUDI, C; CANFYN, M; BOTHY, JL; GREMEAUX, L; BLANCKAERT, P; COURSELLE, P. Combining attenuated total reflectance infrared spectroscopy and chemometrics for the identification and the dosage estimation of MDMA tablets. *Talanta* 195 (2019) 142-151.

[74] PETERS F; MEYER MR; Analytical Techniques for the Detection of Novel Psychoactive Substances and Their Metabolites. In: DARGAN P; WOOD D. *Novel Psychoactive Substances: Classification, Pharmacology and Toxicology*. Oxford: Academic Press; 2013. 131-157.

[75] ALMEIDA, NS; BENEDITO, LEC; MALDANER, AO; OLIVEIRA, AL. A Validated NMR Approach for MDMA Quantification in Ecstasy Tablets. *Journal of The Brazilian Chemical Society*, Vol. 29, No. 9, 1944-1950, 2018

[76] EDLAND-GRYT, M; SANDBERG,S; PEDERSEN, W. MDMA: From ecstasy to MDMA: Recreational drug use, symbolic boundaries, and drug trends. *International Journal of Drug Policy* 50 (2017) 1–8

[77] NAQI, HA; HUSBANDS, SM; BLAGBROUGH, IS. <sup>1</sup>H quantitative NMR and UHPLC-MS analysis of seized MDMA/NPS mixtures and tablets from night-club venues. *Analytical Methods*, 2019, 11, 4795-4807

[78] COUCHMAN, L; FRINCULESCU, A; SOBREIRA, C; SHINE, T; RAMSEY, J; HECHT, M; KIPPER, K; HOLT, D; JOHNSTON, A. Variability in content and dissolution profiles of MDMA tablets collected in the UK between 2001 and 2018 – a potential risk to users? *Drug Testing and Analysis*, 2019, 11, 1172-1182.

[79] WAGMANN, L; MAURER HH. Bioanalytical Methods for New Psychoactive Substances. In: MAURER, HH; BRANDT, SD. *New Psychoactive Substances: Pharmacology, Clinical, Forensic and Analytical Toxicology*. Cham, Switzerland: Springer Nature AG, 2018. (413-439).

[80] BOGUSZ, MJ; LC-MS of drugs of abuse and related compounds. In: POLETTINI, A. *Applications of LC-MS in Toxicology*. London: Pharmaceutical Press, 2006 (149-180)

[81] HOFFMANN, E; STROOBANT, V. Tandem mass spectrometry. In: Mass spectrometry: principles and applications – 3<sup>rd</sup> ed. John Wiley & Sons Ltd, West Sussex, 2007

[82] VESSECCHI, R; LOPES, NP; GOZZO, FC; DÖRR, FA; MURGUM M; LEBRE, DT; ABREU,R; BUSTILLOS, OV; RIVEROS, JM. Nomenclaturas de espectrometria de massas em língua portuguesa. Química Nova, vol. 34, n° 10. 2011

[83] ZHANG, L; ZHAO-RONG, W; LI, H; LIU, Y; ZHAO, M.; JIANG, Y; ZHAO, WS. Simultaneous determination of 12 illicit drugs in whole blood and urine by solid phase extraction and UPLC-MS/MS. Journal of Chromatography B, 955–956 (2014) 10–19

[84] GUO, L; LIN, Z; HUANG, Z; LIANG, H; JIANG, Y; YE, Y; WU, Z; ZHANG, R; ZHANG, Y; RAO, Y. Simple and rapid analysis of four amphetamines in human whole blood and urine using liquid-liquid extraction without evaporation/derivatization and gas chromatography-mass spectrometry. Forensic Toxicology, 2015, 33, 104-111.

[85] MERCIECA, G; ODOARDI, S; CASSAR, M; ROSSI, SS. Rapid and simple procedure for the determination of cathinones, amphetamine-like stimulants and other new psychoactive substances in blood and urine by GC–MS. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 149 (2018) 494–501

[86] WOZNIAK, MK; WIERGOWSKI, M; ASZYK, J; KUBICA, P; NAMIESNIK, J; BIZIUK, M. Application of gas chromatography–tandem mass spectrometry for the determination of amphetamine-type stimulants in blood and urine. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 148 (2018) 58–64

[87] ONG, RS; KAPPATOS, DC; RUSSELL, SGG; POULSEN, HA; BANISTER, SD; GERONA, RR; GLASS, M; JOHNSON, CS; MC CARTHY, MJ. Simultaneous analysis of 29 synthetic cannabinoids and metabolites, amphetamines, and cannabinoids in human whole blood by liquid chromatography–tandem mass spectrometry – A New Zealand perspective of use in 2018. Drug Testing and Analysis 2019;1–20.

[88] WOZNIAK, MK; BANASZKIEWICZ, L; WIERGOWSKI, M; TOMCZAK, E; KATA, M; SZPIECH, B; NAMIESNIK, J; BIZIUK, M. Development and validation of a GC–MS/MS

method for the determination of 11 amphetamines and 34 synthetic cathinones in whole blood. *Forensic Toxicology* (2020) 38:42–58

[89] SANTOS, ADC; DUTRA, LM; MENEZES, LRA; SANTOS, MFC; BARISON, A. Forensic NMR spectroscopy: Just a beginning of a promising partnership. *Trends in Analytical Chemistry* 107 (2018) 31e42

[90] CHAPMAN, SJ. PeakAL: Protons I Have Known and Loved, Too — Another fifty shades of grey-market spectra. <https://isomerdesign.com/doi/5/index.php> (Acesso em 02/02/20).

[91] CHAPMAN, SJ; AVANES, AA. PeakAL: Protons I Have Known and Loved, Too — Fifty shades of grey-market spectra. <http://isomerdesign.com/doi/1/> (Acesso em 02/02/2020)

[92] GASPAR, H; BRONZE, S; OLIVEIRA, C; VICTOR, BL; MACHUQUEIRO, M; PACHECO, R; CALDEIRA, MJ; SANTOS, S. Proactive response to tackle the threat of emerging drugs: Synthesis and toxicity evaluation of new cathinones. *Forensic Science International* 290 (2018) 146–156

[93] GAMA, LA; MERLO, BB; LACERDA JR, V; ROMÃO, W; NETO, AC. No-deuterium proton NMR (No-D NMR): A simple, fast and powerful method for analyses of illegal drugs. *Microchemical Journal* 118 (2014) 12–18

[94] BOTTINELLI, C; REVELUT, K; HOLOGNE, M; GAILLARD, Y; BÉVALOT, F. GC-MS, GC-QTOF and NMR analyses to elucidate composition of 41 powders from an NPS collector. *Toxicologie Analytique & Clinique* (2019) 31, 275—282

[95] Scientific Working Group for Forensic Toxicology – SWGTOX Standard practices for method validation in forensic toxicology. *Journal of Analytical Toxicology* 37:452–474, 2013

[96] German Society of Toxicological and Forensic Chemistry - GTFCh Guidelines for quality assurance in forensic- toxicological analysis, 2009  
<https://www.gtfch.org/cms/index.php/en/guidelines> (Acesso em 30/05/20)



[97] Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). [www.ibge.gov.br/estatisticas](http://www.ibge.gov.br/estatisticas) (Acesso em 09/08/20)

[98] ALSENEDEI, K; MORRISON, C. Determination and long-term stability of twenty-nine cathinones and amphetamine-type stimulants (ATS) in urine using gas chromatography–mass spectrometry. *Journal of Chromatography B* 1076 (2018) 91–102.

[99] KARINEN, R; ANDRESEN, W; SMITH-KIELLAND, A; MORLAND, J. Long-Term Storage of Authentic Postmortem Forensic Blood Samples at -20°C: Measured Concentrations of Benzodiazepines, Central Stimulants, Opioids and Certain Medicinal Drugs Before and After Storage for 16–18 Years. *Journal of Analytical Toxicology* 2014; 38 : 686–695.

[100] NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library, Versão NIST 2017;

[101] Scientific Working Group for the Analysis of Seized Drugs (SWGDRUG). Mass spectral library, version 3.8; <https://www.swgdrug.org/ms.htm> (Acesso em 09/08/2020);

[102] Cayman Spectral Library; [www.caymanchem.com/forensics/publications/csl](http://www.caymanchem.com/forensics/publications/csl) (Acesso em 21/01/2020);

[103] MAURER, HH; PFLEGER, K; WEBER, AA; Mass Spectral Library of Drugs, Poisons, Pesticides, Pollutants and Their Metabolites, 5<sup>th</sup> ed. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. Weinheim, Germany. 2016

[104] RÖSNER, P. Mass Spectra of Designer Drugs, Wiley-VCH (2016);

[105] United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). Guidance for the Validation of Analytical Methodology and Calibration of Equipment used for Testing of Illicit Drugs in Seized Materials and Biological Specimens. [www.unodc.org](http://www.unodc.org) (Acesso em 09/08/2020)

[106] ANTONIDES, LH; BRIGNALL, RM; COSTELLO, A; ELLISON, J; FIRTH, SE; GILBERT, N; GROOM, BJ; HUDSON, SJ; HULME, MC; MARRON, J; PULLEN, ZA; ROBERTSON, T; SCHOFIELD, C; WILLIAMSON, D; KEMSLEY, EK; SUTCLIFFE, O;

MEWIS, R. Rapid Identification of Novel Psychoactive and Other Controlled Substances Using Low-Field <sup>1</sup>H NMR Spectroscopy. *ACS Omega* (2019) 4, 7103–7112

[107] BLANCKAERT, P; VANQUEKELBERGHE, S; COOPMAN, V; RISSEEUW, M; CALENBERGH, S; CORDONNIER, J. Identification and characterization of 4-chloromethamphetamine (4- CMA) in seized ecstasy - a risk to public health. *Forensic Science International* (2018) 288:173–180

[108] ARMENTA, S; GIL, C; VENTURA, M; ESTEVE-TURRILLAS, F. Unexpected identification and characterization of a cathinone precursor in the new psychoactive substance market: 3,4-methylenedioxy-2,2-dibromobutyrophenone. *Forensic Science International* 306 (2020) 110043

[109] ODOARDI, S; ROMOLO, FS; STRANO-ROSSI, S. A snapshot on NPS in Italy: Distribution of drugs in seized materials analysed in an Italian forensic laboratory in the period 2013–2015. *Forensic Science International* 265 (2016) 116–120

[110] VAIANO, F; BUSARDÓ, F; PALUMBO, D; KYRIAKOU, C; FIORAVANTI, A; CATALANI, V; MARI, F; BERTOL E. A novel screening method for 64 new psychoactive substances and 5 amphetamines in blood by LC–MS/MS and application to real cases. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* Vol 129, 10 (2016), 441-449

[111] KIM, J; SUH, S; PARK J; IN, M. Simultaneous Determination of Amphetamine Related New Psychoactive Substances in Urine by Gas Chromatography–Mass Spectrometry. *Journal of Analytical Toxicology*, 2018;42:605–616

[112] MAHEUX, C; ALARCON, I; COPELAND, C; CAMERON, S; LINDEN, A; GROSSERT, J. Identification of polymorphism in ethylone hydrochloride: synthesis and characterization. *Drug Testing and Analysis*. 2016; 8(8): 847–857.

[113] MAHEUX, C; COPELAND, C; Characterization of Three Methcathinone Analogs: 4-Methylmethcathinone, Methylone and bk-MBDB. *Microgram Journal*, 7, Number 2, 2010

[114] Scientific Working Group for the Analysis of Seized Drugs (SWGDRUG). MDMA monograph.  
[www.swgdrug.org/Monographs/3,4-METHYLENEDIOXYMETHAMPHETAMINE.pdf](http://www.swgdrug.org/Monographs/3,4-METHYLENEDIOXYMETHAMPHETAMINE.pdf)  
(Acesso em 03/11/2020)

[115] Scientific Working Group for the Analysis of Seized Drugs (SWGDRUG). Methylone monograph. <https://www.swgdrug.org/Monographs/Methylone.pdf> (Acesso em 03/11/2020)

[116] Polícia Federal. Instituto Nacional de Criminalística. Informação Técnica nº xxx/2015-SEPLAB/DPER/INC/DITEC/DPF. Atribuição de Analitos de Interesse Forense por RMN: Clobenzorex.

[117] GIROUD, C; AUGSBURGER, M; RIVIER, L; MANGIN, P; SADEGHIPOUR, F; VARESIO, E; VEUTHEY, J; KAMALAPRIJA, P. 2C-B: A New Psychoactive Phenylethylamine Recently Discovered in Ecstasy Tablets Sold on the Swiss Black Market. *Journal of Analytical Toxicology*, 22, 1998.

[118] Australian Government National Measurement Institute; Certified Reference Material - Certificate of analysis: 4-Chloro-2,5-dimethoxyamphetamine hydrochloride (DOC)  
[https://www.industry.gov.au/sites/default/files/nmi/chemicalreference/d1063\\_2018\\_01.pdf](https://www.industry.gov.au/sites/default/files/nmi/chemicalreference/d1063_2018_01.pdf) (Acesso em 10/12/20)

[119] Scientific Working Group for the Analysis of Seized Drugs (SWGDRUG). DOB monograph. (4-Bromo-2,5-dimethoxyamphetamine).  
<https://www.swgdrug.org/Monographs/DOB.pdf> (Acesso em 03/11/2020)

[120] ZUBA, D; SEKUŁA, K; BUCZEK, A. 25C-NBOMe – New potent hallucinogenic substance identified on the drug market. *Forensic Science International*, 10: 2013, 227

[121] WU, X; ERIKSSON, C; WOHLFARTH, A; WALLGREN, J; KRONSTRAND, R; JOSEFSSON, M; DAHLÉN, J; KONRADSSON, P. Synthesis and identification of metabolite biomarkers of 25C-NBOMe and 25I-NBOMe. *Tetrahedron*, Vol 73, Issue 45, 9 (2017), 6393-6400;

[122] ARANTES, L; JUNIOR, E; SOUZA, L; CARDOSO, A; ALCÂNTARA, T; LIÃO, L; MACHADO, Y; LORDEIRO, R; NETO, J; ANDRADE, A. 25I-NBOH: a new potent serotonin 5-HT<sub>2A</sub> receptor agonist identified in blotter paper seizures in Brazil. *Forensic Toxicology* 35, 408–414 (2017)

[123] MACHADO, Y; NETO, J; LORDEIRO, R; ALVES, R; PICCIN, E. Identification of new NBOH drugs in seized blotter papers: 25B-NBOH, 25C-NBOH, and 25E-NBOH *Forensic Toxicology* 38, 203–215(2020)

[124] CUIMEI, L; WEI, J; TAO, L; ZHENDONG, H; ZHENHUA, Q. Identification and analytical characterization of nine synthetic cathinone derivatives N-ethylhexedrone, 4-Cl-pentedrone, 4-Cl- $\alpha$ -EAPP, propylone, N-ethylnorpentylone, 6-MeO-bk-MDMA,  $\alpha$ -PiHP, 4-Cl- $\alpha$ -PHP, and 4-F- $\alpha$ -PHP; *Drug Testing and Analysis* 2017, 9, 1162–1171

[125] YOHANNAN, J; BOZENKO, J. The Characterization of 3,4-methylenedioxy-pyrovalerone (MDPV). *Microgram Journal*, 7, Number 1 (2010)

[126] Scientific Working Group for the Analysis of Seized Drugs (SWGDRUG). DOB monograph <https://www.swgdrug.org/Monographs/DOB.pdf> (Acesso em 03/11/20)

[127] GAUJAC, A; MARTINEZ, S; GOMES, A; ANDRADE, S; PINTO, A; DAVID, J; NAVICKIENE, S; ANDRADE, J. Application of analytical methods for the structural characterization and purity assessment of N,N- dimethyltryptamine, a potent psychedelic agent isolated from *Mimosa tenuiflora* inner barks. *Microchemical Journal* 109 (2013) 78–83

[128] European Project Response – 4-HO-MiPT Analytical Report [www.policija.si/apps/nfl\\_response\\_web/0\\_Analytical\\_Reports\\_final/4-HO-MiPT-ID-1664-16\\_rpt210916.pdf](http://www.policija.si/apps/nfl_response_web/0_Analytical_Reports_final/4-HO-MiPT-ID-1664-16_rpt210916.pdf) (Acesso em 10/12/20)

[129] WALLACH, J; BRANDT, SD. 1,2-Diarylethylamine and Ketamine-based New Psychoactive Substances. In: MAURER, HH; BRANDT, SD. New Psychoactive Substances: Pharmacology, Clinical, Forensic and Analytical Toxicology. Cham, Switzerland: Springer Nature AG, 2018. (305-352)

[130] MILIANO, C; SERPELLONI, G; RIMONDO, C; MEREU, M; MARTI, M; DE LUCA, M. Neuropharmacology of New Psychoactive Substances (NPS): Focus on the Rewarding and Reinforcing Properties of Cannabimimetics and Amphetamine-Like Stimulants. *Frontiers in Neuroscience*. 2016; 10: 153

[131] HAYS, P; CASALE, J; BERRIER, A; The Characterization of 2-(3-Methoxyphenyl)-2-(ethylamino)-cyclohexanone (Methoxetamine). *Microgram Journal*, Volume 9, Number 1 (2010)

[132] Scientific Working Group for the Analysis of Seized Drugs (SWGDRUG). Diphenidine monograph. <https://www.swgdrug.org/Monographs/Diphenidine.pdf> (Acesso em 03/11/2020)

[133] RANG HP; DALE, MM; RITTER, JM; FLOWER, RJ. Fármacos analgésicos. *Farmacologia*. Rio de Janeiro, Elsevier. 2007. Pág. 588-609.

[134] National Institute on Drug Abuse (NIDA). 28 de fevereiro de 2019. Fentanyl DrugFacts. Obtido em <https://www.drugabuse.gov/publications/drugfacts/fentanyl> (Acesso em 13/12/20)

[135] Polícia Federal. PF combate o tráfico internacional de opioide. <http://www.pf.gov.br/imprensa/noticias/2019/07/pf-combate-o-traffic-internacional-de-opioide> (Acesso 12/12/20)

[136] BEARDSLEY, P; ZHANG, Y; Synthetic opioids In: MAURER, HH; BRANDT, SD. New Psychoactive Substances: Pharmacology, Clinical, Forensic and Analytical Toxicology. Cham, Switzerland: Springer Nature AG, 2018. (353-381)

[137] Scientific Working Group for the Analysis of Seized Drugs (SWGDRUG). Fentanyl monograph. <https://swgdrug.org/Monographs/FENTANYL.pdf> (Acesso em 03/11/2020)

[138] European Project Response – U-47700 Analytical Report [https://www.policija.si/apps/nfl\\_response\\_web/0\\_Analytical\\_Reports\\_final/U-47700-ID-1381-15-report\\_final.pdf](https://www.policija.si/apps/nfl_response_web/0_Analytical_Reports_final/U-47700-ID-1381-15-report_final.pdf) (Acesso em 10/12/20)

[139] COSTA, JL; CUNHA, KF; LANARO, R; CUNHA, RL; WALTHER, D; BAUMANN, M. Analytical quantification, intoxication case series, and pharmacological mechanism of action for N-ethylnorpentylone (N-ethylpentylone or ephylone). Drug Test Anal. 2018;1–11.

[140] Correio Brasiliense - [www.correiobraziliense.com.br/app/noticia/cidades/2018/09/21/interna\\_cidadesdf,707537/droga-que-matou-jovem-apos-festa-rave-e-rara-e-ja-fez-mais-vitima.shtml](http://www.correiobraziliense.com.br/app/noticia/cidades/2018/09/21/interna_cidadesdf,707537/droga-que-matou-jovem-apos-festa-rave-e-rara-e-ja-fez-mais-vitima.shtml) (Acesso em 13/12/20)

[141] Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Notificação de Novas Substâncias Psicoativas (NSP). [http://formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id\\_aplicacao=28129](http://formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id_aplicacao=28129) (Acesso em 13/12/20)

[142] Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada nº 246 de 21/08/2018. <http://antigo.anvisa.gov.br/lista-de-substancias-sujeitas-a-controle-especial> (Acesso em 12/12/20)

[143] SERRANO, J; BENEDITO, L; SOUZA, M; MALDANER, A; OLIVEIRA, A. Quantitative NMR as a tool for analysis of new psychoactive substances. Forensic Chemistry 21 (2020) 100282

- [144] United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). World Drug Report 2020; New York, United States 2020
- [145] Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência (EMCDDA), Relatório Europeu sobre Drogas 2020: Questões-chave, Serviço das Publicações da União Europeia, Luxemburgo, 2020
- [146] RICHEVAL, C; HUMBERT, L; NEFAU, T; MARTINEZ; M; ALLORGE, D; GAULIER, J. The comeback of Ecstasy: New designs and increased MDMA content. *Toxicologie Analytique & Clinique* (2017) 29, 144-145
- [147] GINÉ; C; VILAMALA, M; ESPINOSA, I; LLADANOSA, C; ALVAREZ, N; FRUITÓS, A; RODRIGUEZ, J; SALVANY, A; FORNELL, R. Crystals and tablets in the Spanish ecstasy Market 2000-2014: are they the same or different in terms of purity and adulteration? *Forensic Science International* 263 (2016) 164-168
- [148] GINÉ, C.; ESPINOSA, I. F.; VILAMALA, M. V. New psychoactive substances as adulterants of controlled drugs. A worrying phenomenon? *Drug Testing and Analysis*, 6(7-8), 819–824.2014
- [149] Home Office. (2014b). Annual report on the Home Office Forensic Early System. A system to identify new psychoactive substances in the UK. London: Home Office. [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/344551/2014-08-12\\_-\\_FEWS\\_Annual\\_Report\\_Aug\\_2014\\_-\\_Final\\_\\_2\\_.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/344551/2014-08-12_-_FEWS_Annual_Report_Aug_2014_-_Final__2_.pdf). (Acesso em 20/11/ 2019)
- [150] ARAÚJO, A. M., VALENTE, M. J., CARVALHO, M., DA SILVA, D. D., GASPAR, H., CARVALHO, F., DE PINHO, P. G. (2014). Raising awareness of new psychoactive substances: Chemical analysis and in vitro toxicity screening of 'legal high' packages containing synthetic cathinones. *Archives of Toxicology*, 89(5), 757–771
- [151] [www.pf.gov.br/agencia/noticias/2014/11/pf-desarticula-laboratorio-de-drogas-sinteticas-em-goiania](http://www.pf.gov.br/agencia/noticias/2014/11/pf-desarticula-laboratorio-de-drogas-sinteticas-em-goiania) (Acesso em 10/11/2020)

[152] ROBERT W. DERLET, JOE C. TSENG, TIMOTHY E. ALBERTSON. Potentiation of Cocaine and d-Amphetamine Toxicity With Caffeine. *American Journal of Emergency Medicine* Vol 10, (3),1992

[153] NEVES, D; CALDAS, E. Determination of caffeine and identification of undeclared substances in dietary supplements and caffeine dietary exposure assessment. *Food and Chemical Toxicology* 105 (2017) 194e202

[154] MALDANER, AO; BOTELHO, ED; ZACCA, JJ; MELO, RC; COSTA, JL; ZANCANARO, I; OLIVEIRA, CL; KASAKOFF, LB; PAIXÃO, TR. Chemical Profiling of Street Cocaine from Different Brazilian Regions. *Journal of The Brazilian Chemical Society*, Vol. 27, No. 4, 719-726, 2016.

[155] ZANATA B. AMORIM, MAIARA P. MACHADO, MARIANA K. MORO, LAURA O. REBOUÇAS, BRUNA M. DALFIOR, WANDERSON ROMÃO, PAULO ROBERTO FILGUEIRAS, MARIA TEREZA W. D. CARNEIRO, GEISAMANDA P. BRANDÃO. Study of Inorganic Profiles of Street Cocaine Samples Using ICP-MS and ICP OES. *Journal of The Brazilian Chemical Society*, Vol. 00, No. 00, 1-12, 2020

[156] CORREIA, P; FERREIRA, M. Reconhecimento de padrões por métodos não supervisionados: explorando procedimentos quimiométricos para tratamento de dados analíticos. *Quimica Nova* 30 (2) (2007) 481.

[157] BEEBE, K; PELL, R; SEASHOLTZ, M. *Chemometrics: a practical guide*, John Wiley & Sons: New York, 1997.

[158] SHARAF, M; ILLMAN, D; KOWALSKI, B. *Chemometrics*, John Wiley & Sons, New York, 1986.

[159] ANTUNES M, SEQUEIRA M, PEREIRA M, CALDEIRA M, SANTOS S, FRANCO J, BARROSO M, GASPAR H. Determination of selected cathinones in blood by solid-phase extraction and GC–MS. *Journal of Analytical Toxicology*, 2020. (Manuscripto aceito: <https://doi.org/10.1093/jat/bkaa074>)



[160] LAU T, CONCHEIRO M, COOPER G. Determination of 30 Synthetic Cathinones in Postmortem Blood using LC–MS-MS. *Journal of Analytical Toxicology*. bkaa071, 2020

[161] LUPO S, CARROLL F. Overcoming the effects of highly organic protein precipitation extracts on LC peak shape using direct injection. Restek Corporation. Application note. <https://www.restek.com/pdfs/CFAN2667-UNV.pdf> (Acesso em 19/04/2020)

[162] TELVING R, HASSELSTRØM J, ANDREASEN M. Targeted toxicological screening for acidic, neutral and basic substances in postmortem and antemortem whole blood using simple protein precipitation and UPLC-HR-TOF-MS. *Forensic Science International*. 266:453–461, 2016

[163] TEÓFILO KR, ARANTES LC, MARINHO PA, MACEDO AA, PIMENTEL DM, ROCHA DP, OLIVEIRA AC, RICHTER EM, MUNOZ RA, SANTOS WP. Electrochemical detection of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (ecstasy) using a boron-doped diamond electrode with differential pulse voltammetry: Simple and fast screening method for application in forensic analysis. *Microchemical Journal* 157:105088, 2020

[164] KRAEMER T, VERNALEKEN I, MAURER HH. Studies on the metabolism and toxicological detection of the amphetamine-like anorectic mefenorex in human urine by gas chromatography–mass spectrometry and fluorescence polarization immunoassay. *Journal of Chromatography B*, 702:93–102, 1997

[165] TARVER, JA. Amphetamine-Positive Drug Screens from Use of Clobenzorex Hydrochlorate. *Journal of Analytical Toxicology*, Vol. 18, May/June 1994

[166] MAURER, HH; KRAEMER, T; LEDVINKA, O; SCHMITT; C; WEBER, A. Gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) and liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS) in toxicological analysis Studies on the detection of clobenzorex and its metabolites within a systematic toxicological analysis procedure by GC-MS and by

immunoassay and studies on the detection of oL- and [3-amanitin in urine by atmospheric pressure ionization electrospray LC-MS. *Journal of Chromatography B*, 689 (1997) 81-89

[167] Scientific Working Group for the Analysis of Seized Drugs (SWGDRUG). Ethylone monograph. <https://www.swgdrug.org/Monographs/Ethylone.pdf> Acesso em 03/11/2020)

[168] Scientific Working Group for the Analysis of Seized Drugs (SWGDRUG). N-ethylpentylone monograph <https://www.swgdrug.org/Monographs/N-Ethylpentylone.pdf> Acesso em 03/11/2020)

[169] LGC Standards; Certified Reference Material - Certificate of analysis: clobenzorex hydrochloride. [https://assets.lgcstandards.com/sys-master%2Fpdfs%2Fhed%2Fh36%2F10169873727518%2FCOA\\_LGCFOR0649.00\\_ST-WB-CERT-2637686-1-1-1.PDF?\\_ga=2.24503162.1388866135.1612057433-476300493.1612057433](https://assets.lgcstandards.com/sys-master%2Fpdfs%2Fhed%2Fh36%2F10169873727518%2FCOA_LGCFOR0649.00_ST-WB-CERT-2637686-1-1-1.PDF?_ga=2.24503162.1388866135.1612057433-476300493.1612057433) (Acesso em 10/12/20)

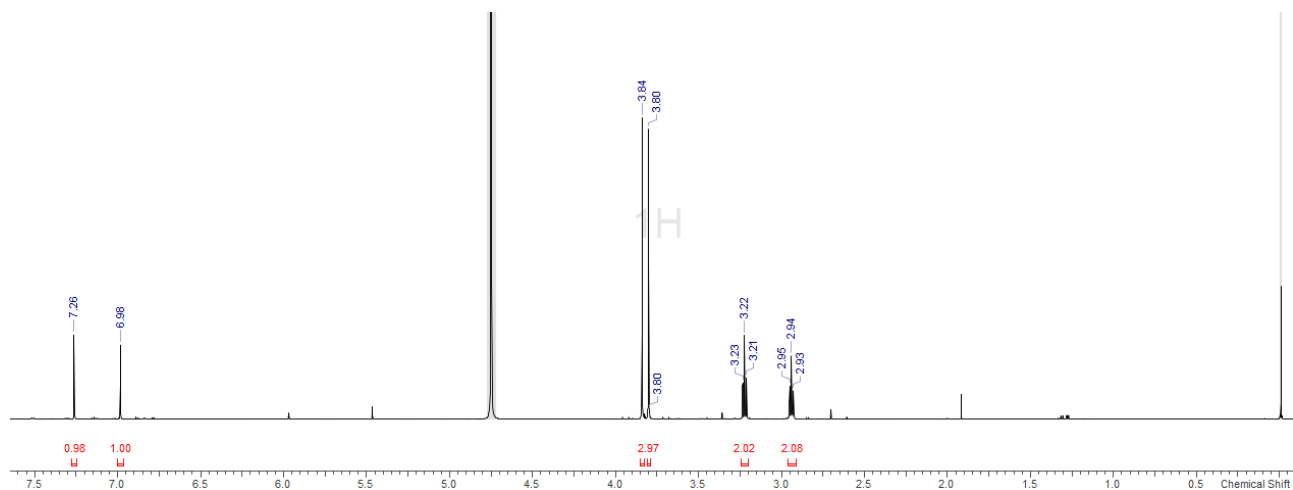
## **7. Anexos**

---

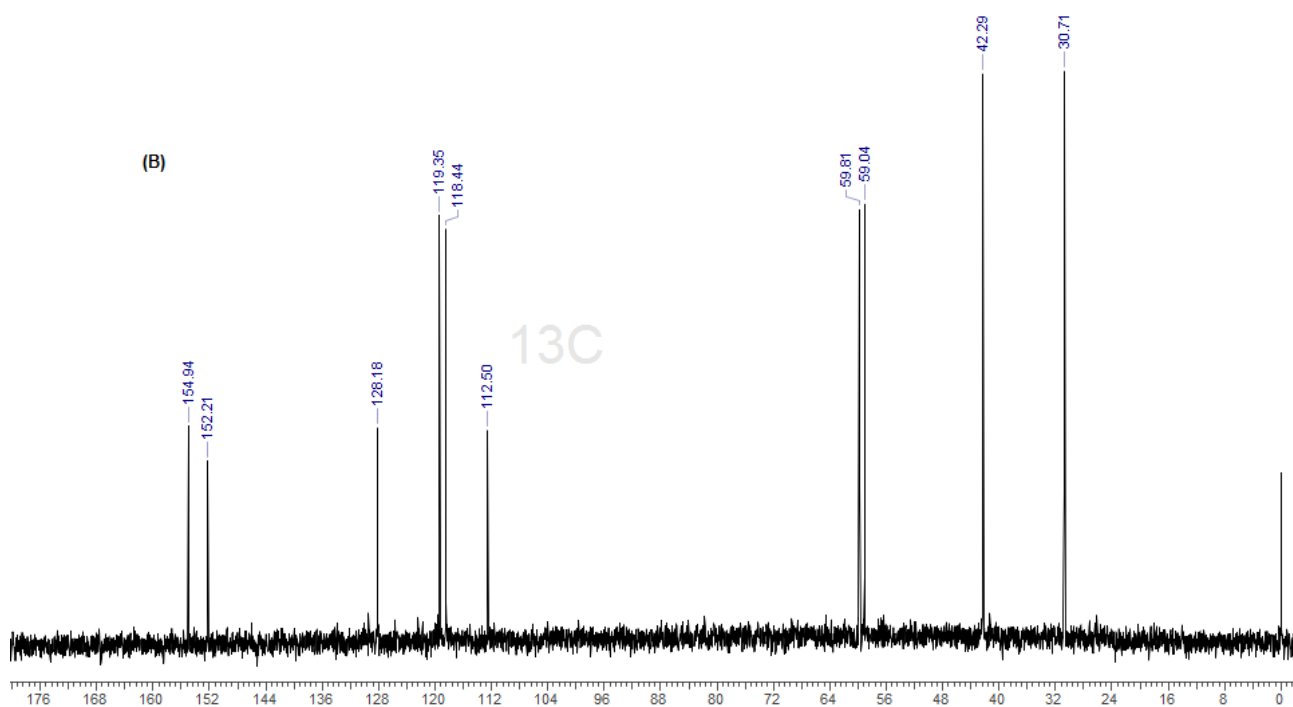
## ANEXO I

### Seção 4.1 - Caracterização e identificação de ETA e NSP em material apreendido

#### 2C-B

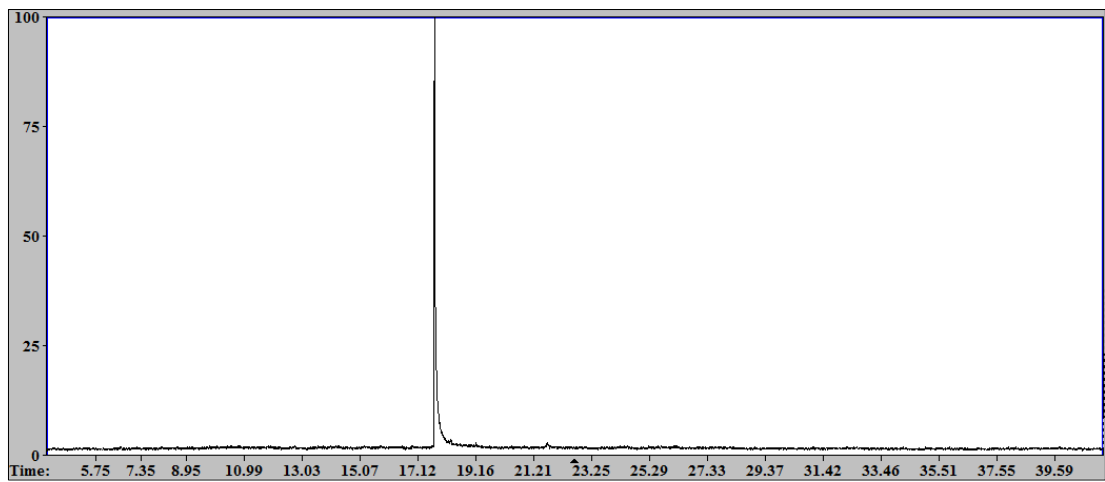


(A)

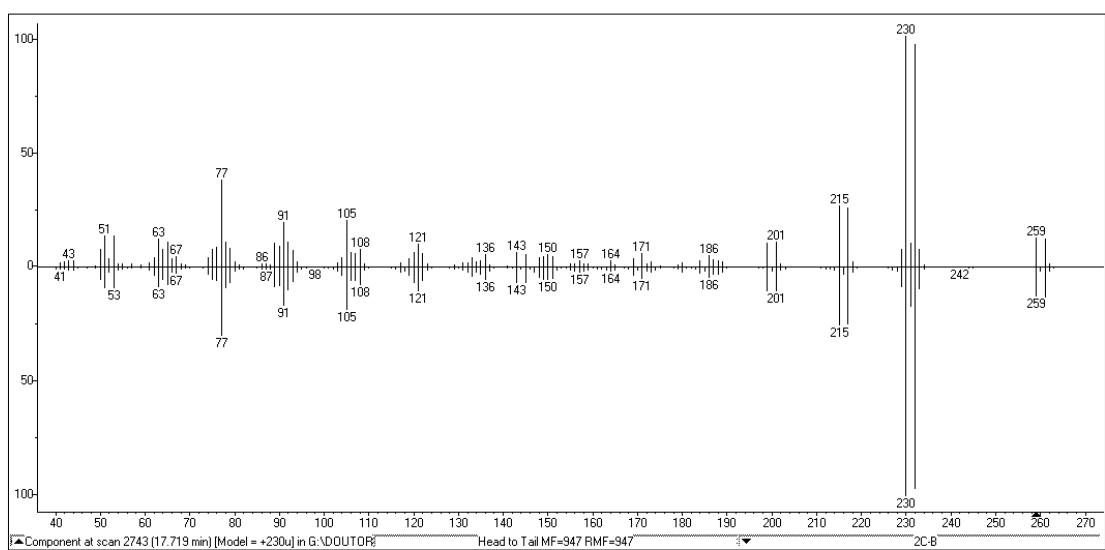


(B)

**Figura A.1.** Espectros de ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup>H-NMR(A) e <sup>13</sup>C-NMR(B) para 2C-B (4-bromo-2,5-dimetoxi-fenetilamina)



(A)



(B)

**Figura A.2.** Cromatograma (A) e espectro de massas (B) para 2C-B (4-bromo-2,5-dimetoxifenetilamina) em comparação com o espectro de referência.

## DOB

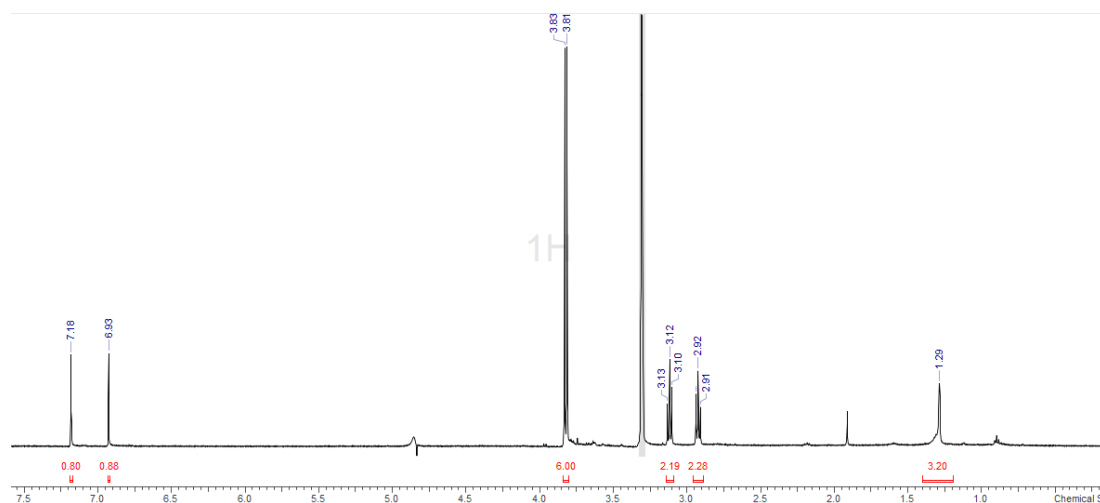


Figura A.3 Espectro de ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup>H-NMR para DOB

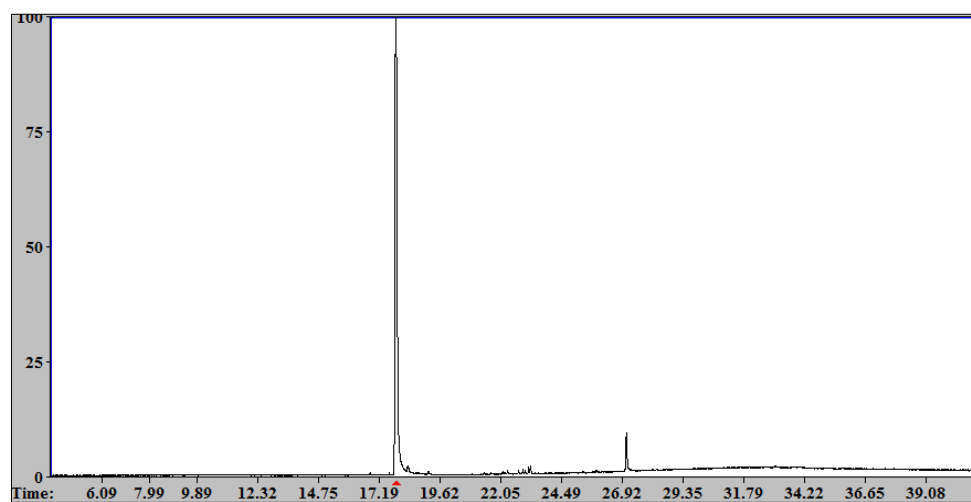


Figura A.4 Cromatograma obtido por GC-MS para DOB

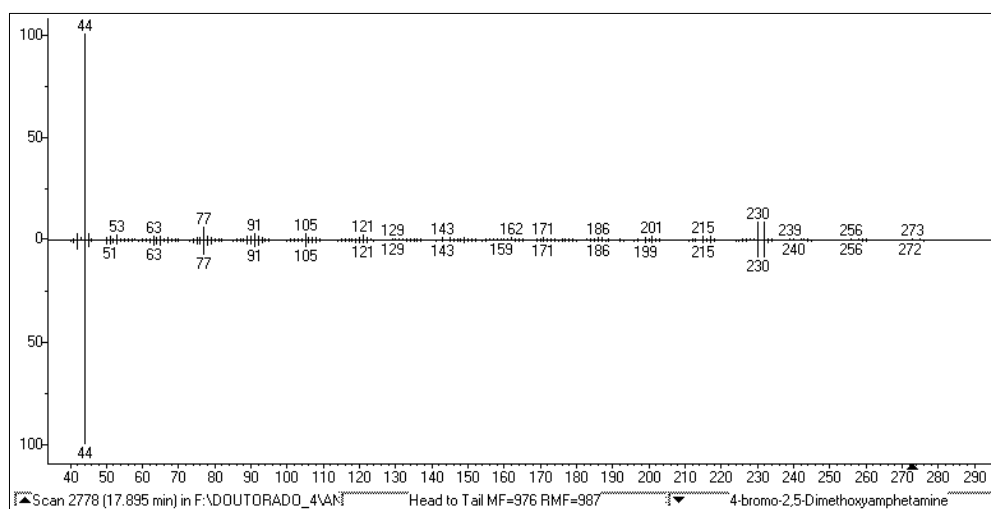
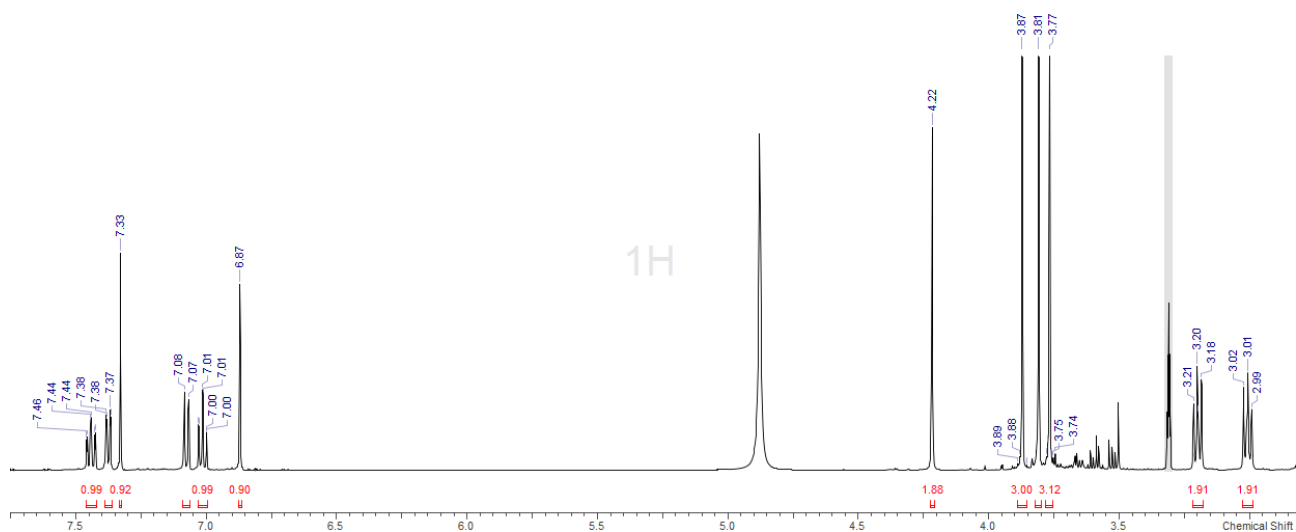
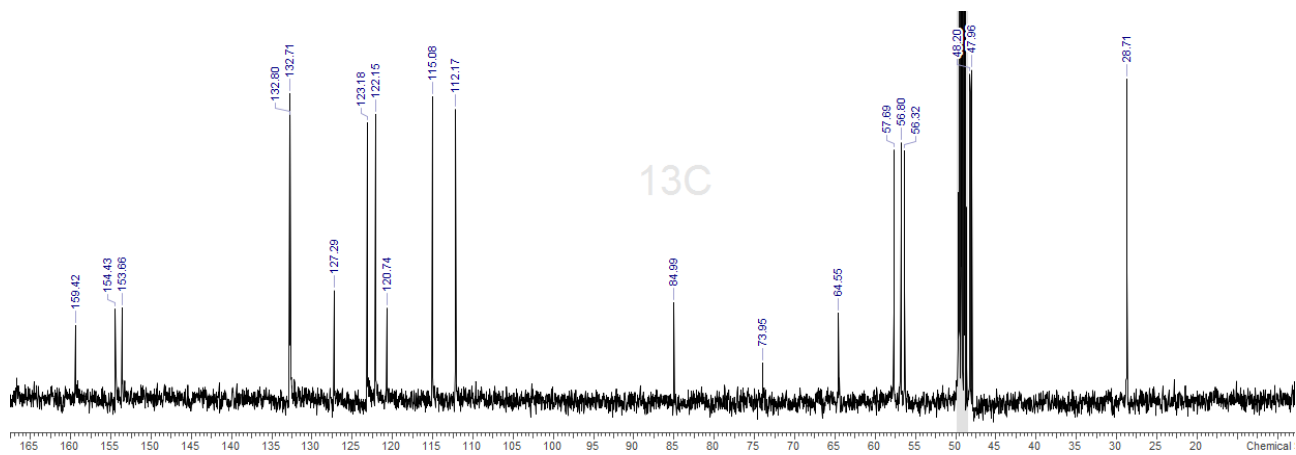


Figura A.5 Espectro de massas obtido por GC-MS para DOB em comparação com o espectro de referência.

## 25I-NBOMe

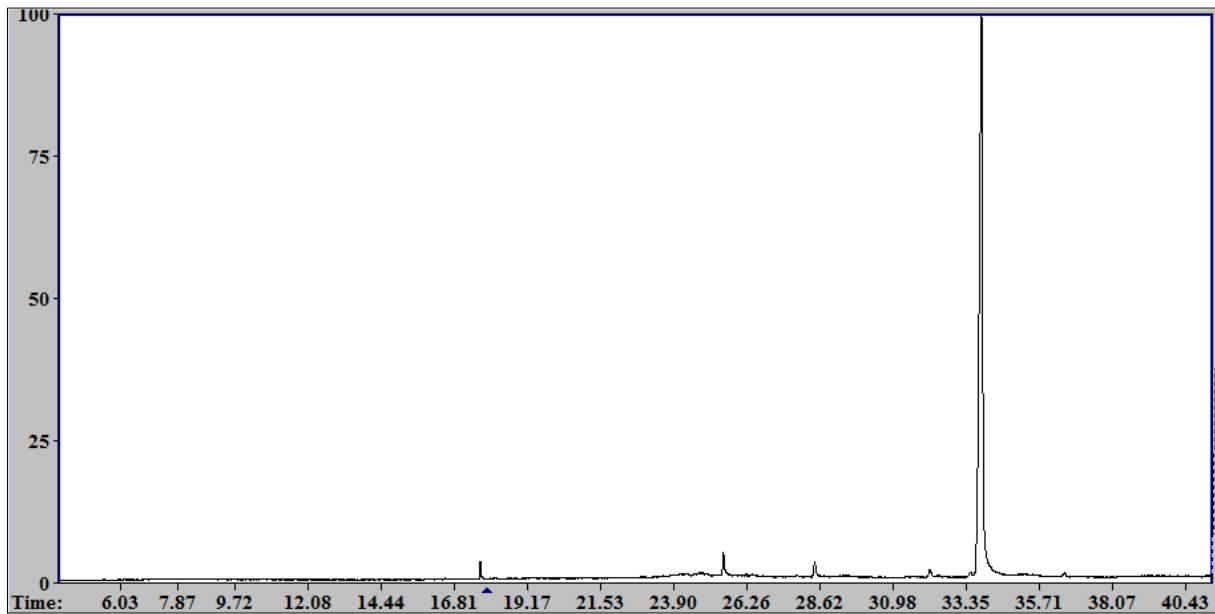


(A)

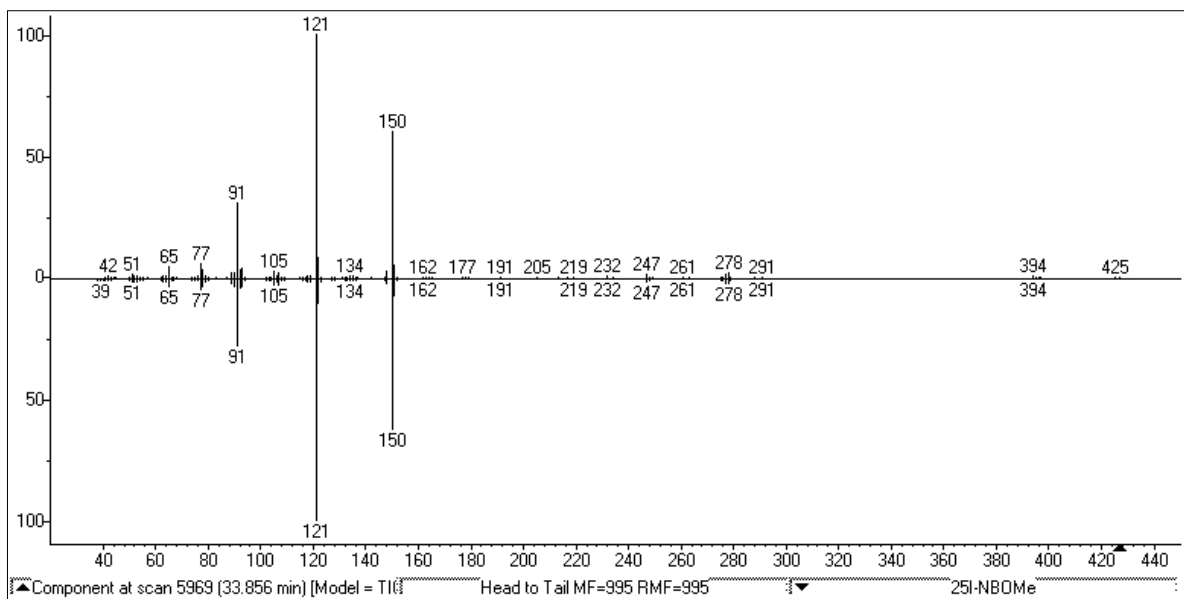


(B)

**Figura A.6** Espectros de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$ -NMR (A) e  $^{13}\text{C}$ -NMR (B) para 25I-NBOMe



(A)

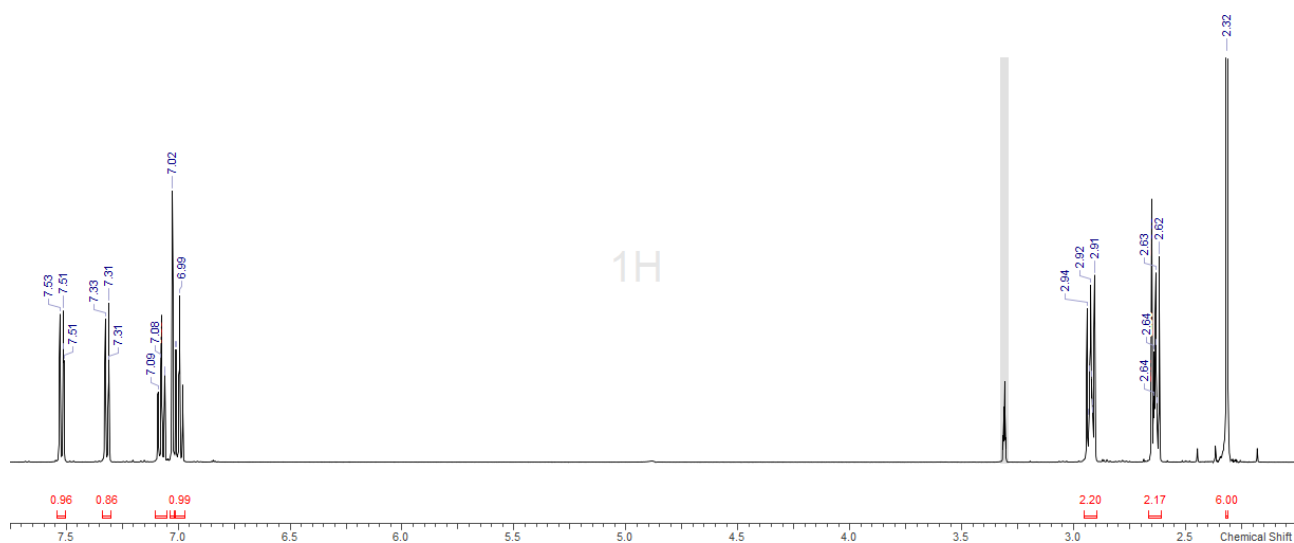


(B)

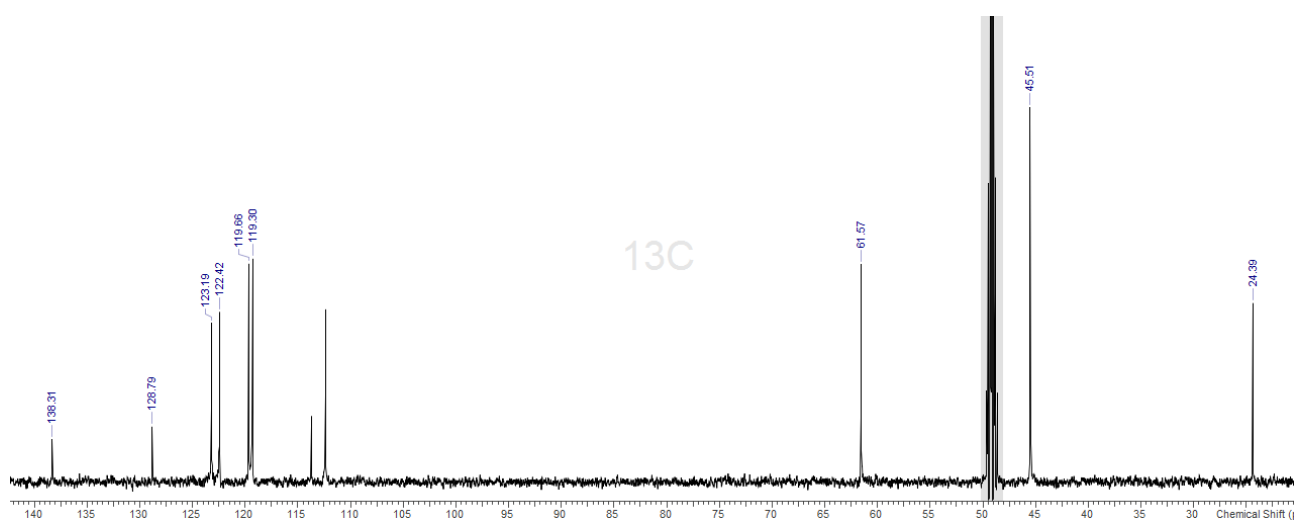
**Figura A.7** Cromatograma (A) e espectro de massas (B) para 25I-NBOMe em comparação com o espectro de referência.



# DMT

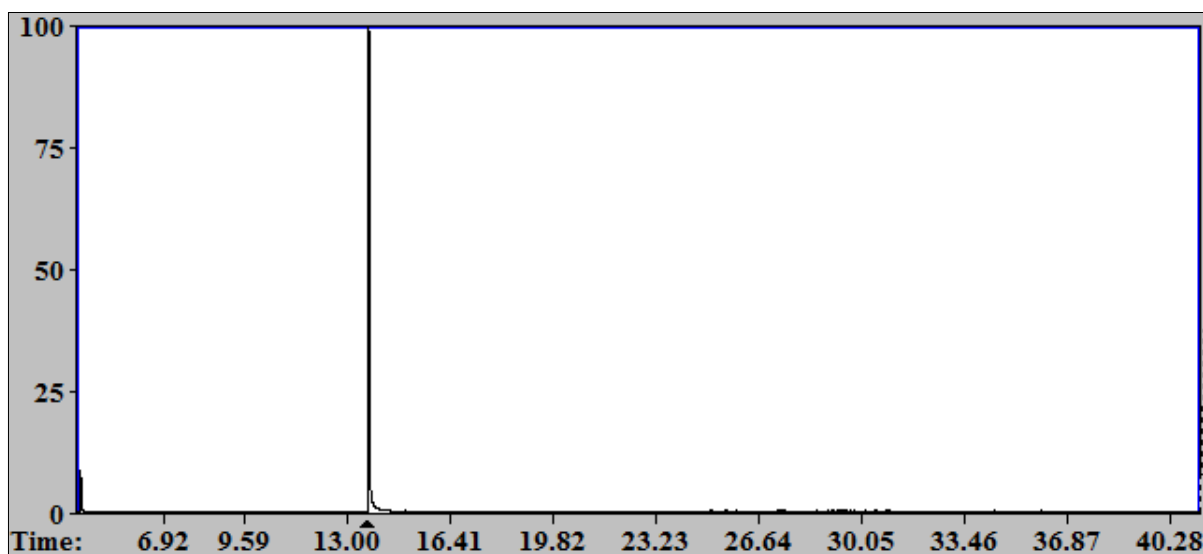


(A)

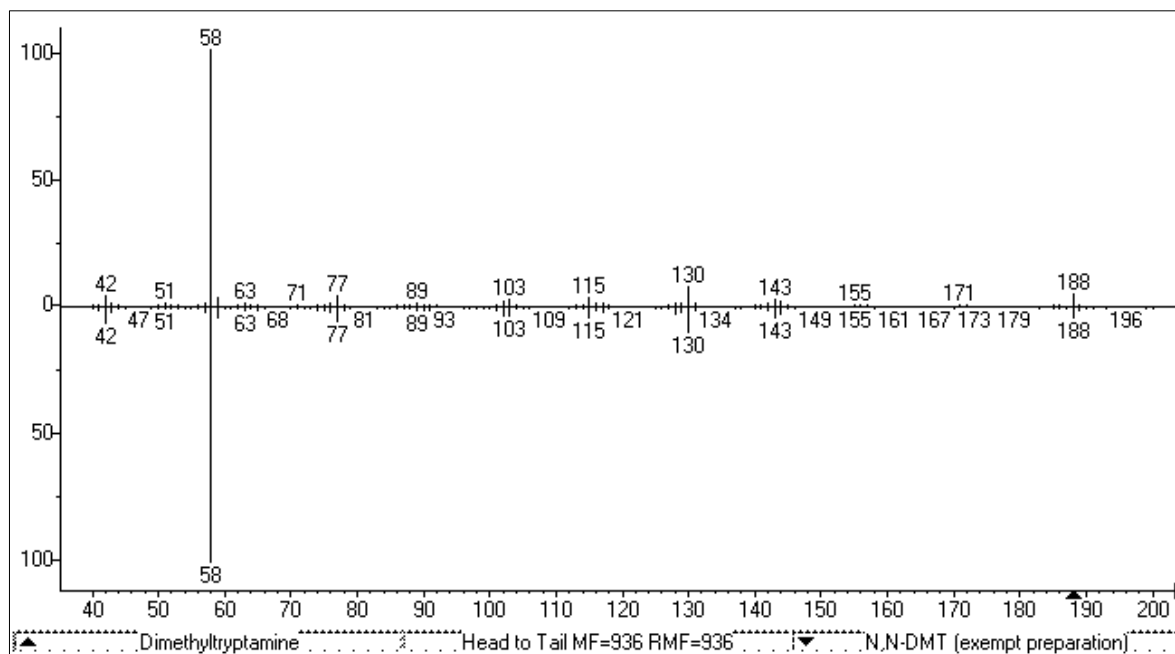


(B)

**Figura A.8** Espectros de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$ -NMR (A) e  $^{13}\text{C}$ -NMR (B) para DMT



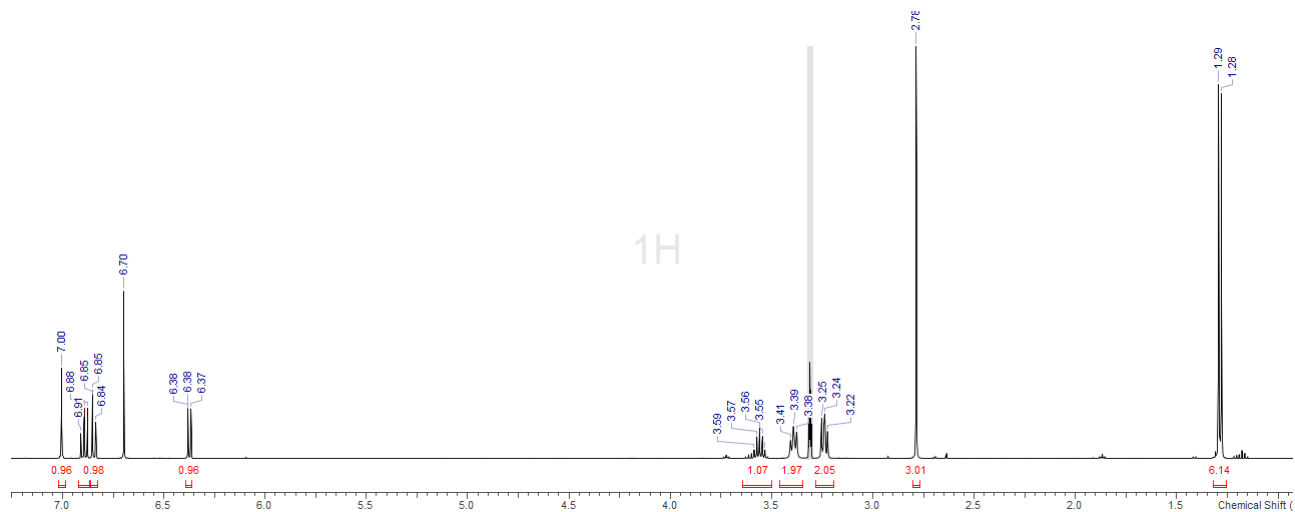
(A)



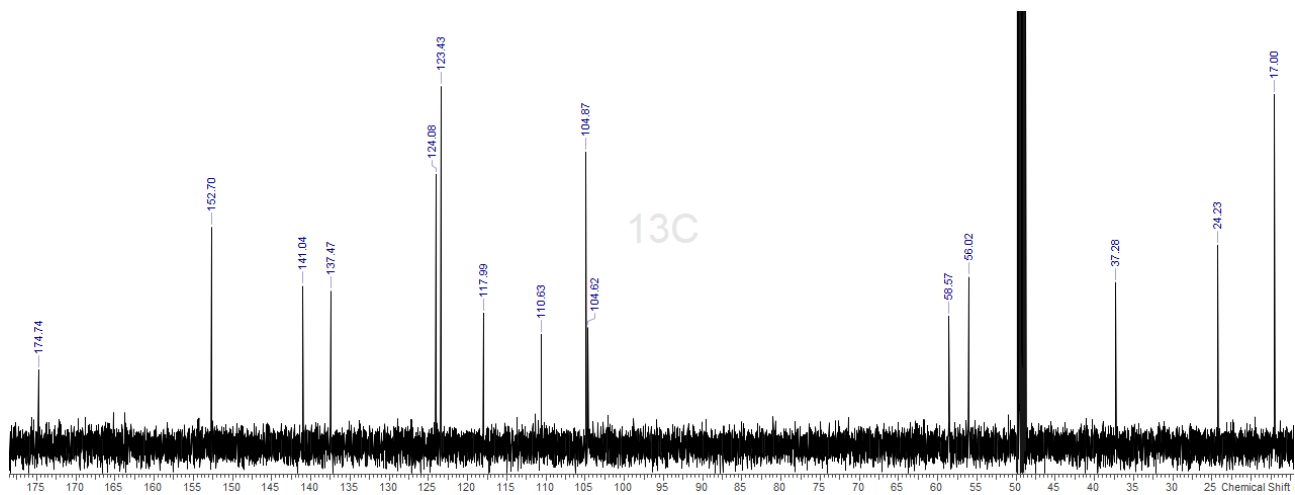
(B)

**Figura A.9** Cromatograma (A) e espectro de massas (B) para DMT em comparação com o espectro de referência.

# 4-HO-MiPT

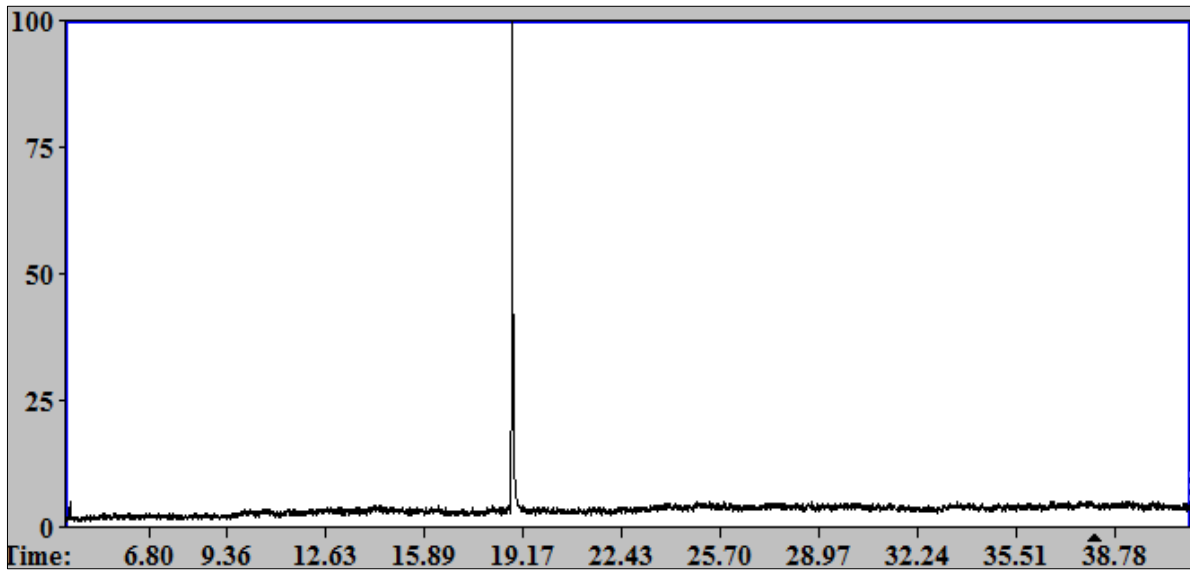


(A)

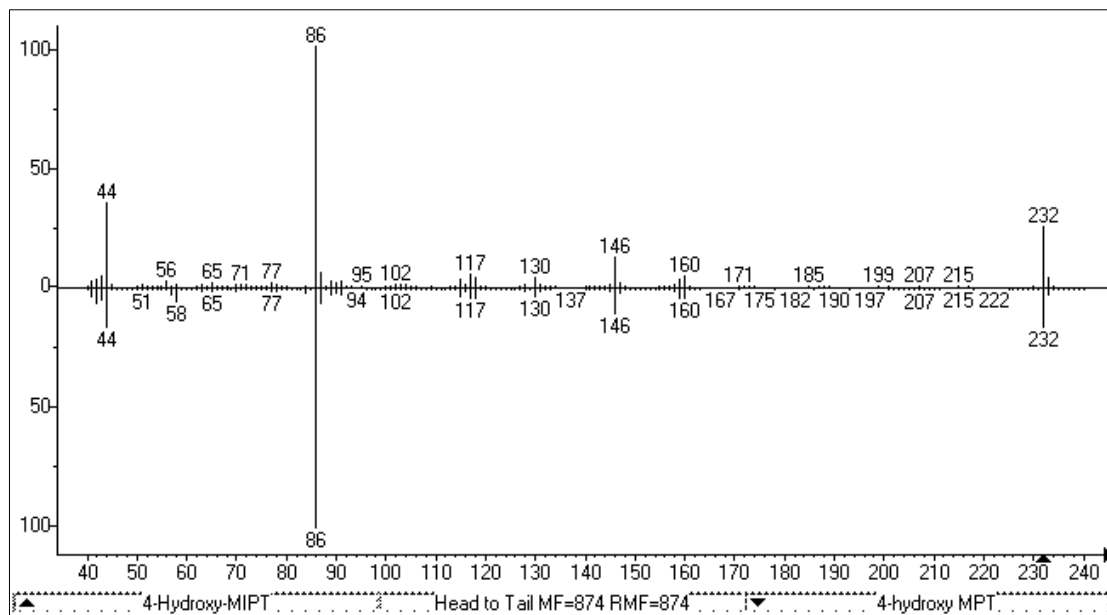


(B)

Figura A.10 Espectros de ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup>H-NMR (A) e <sup>13</sup>C-NMR (B) para 4-HO-MiPT



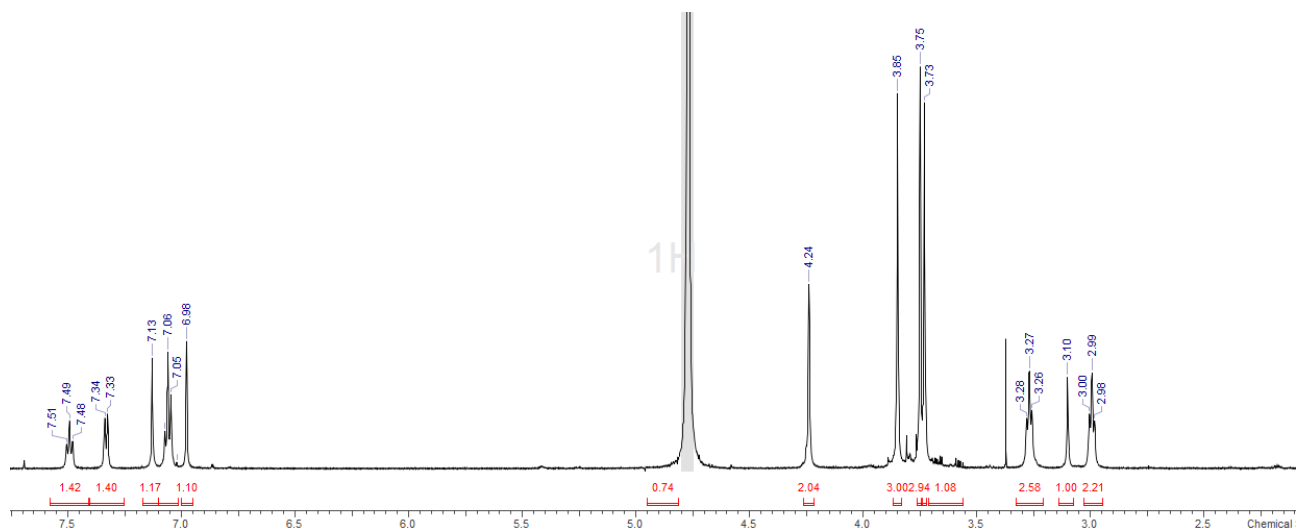
(A)



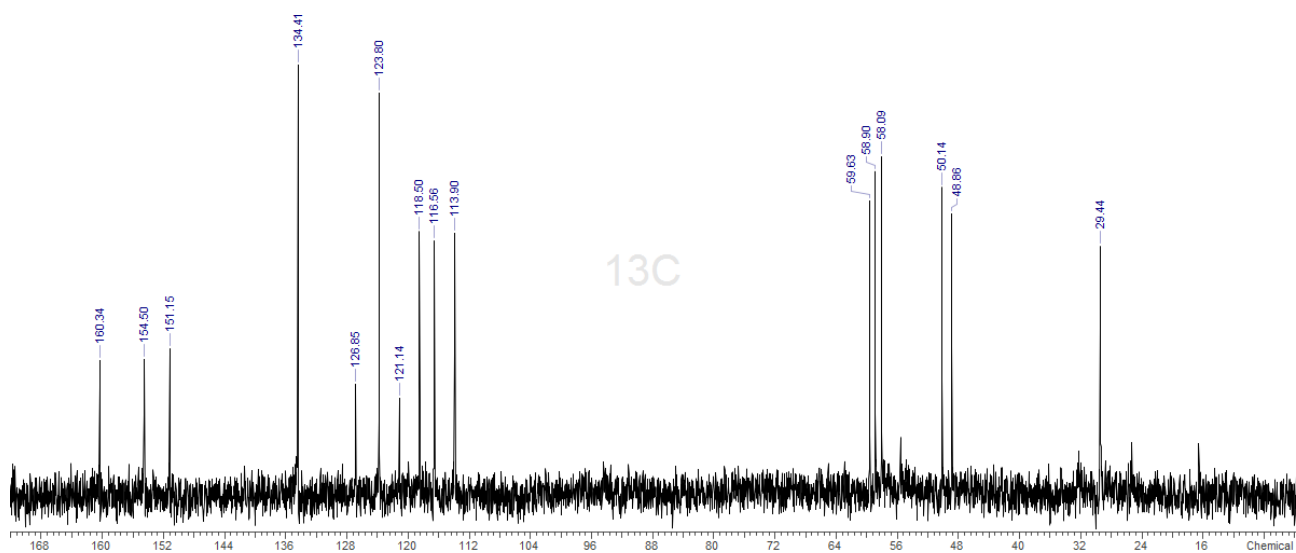
(B)

**Figura A.11** Cromatograma (A) e espectro de massas (B) para 4-HO-MiPT em comparação com o espectro de referência.

## 25C-NBOMe

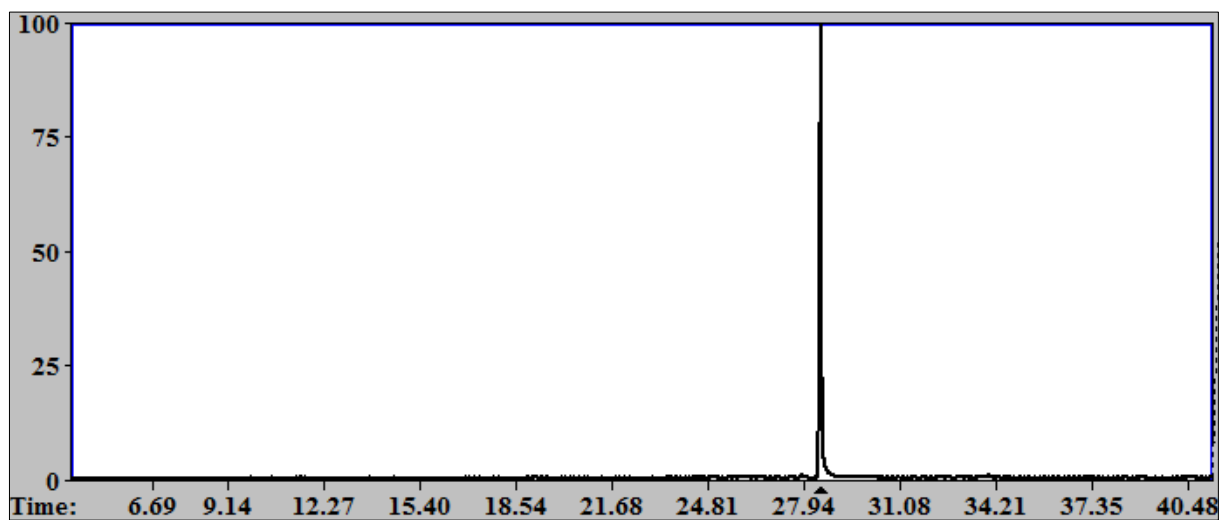


(A)

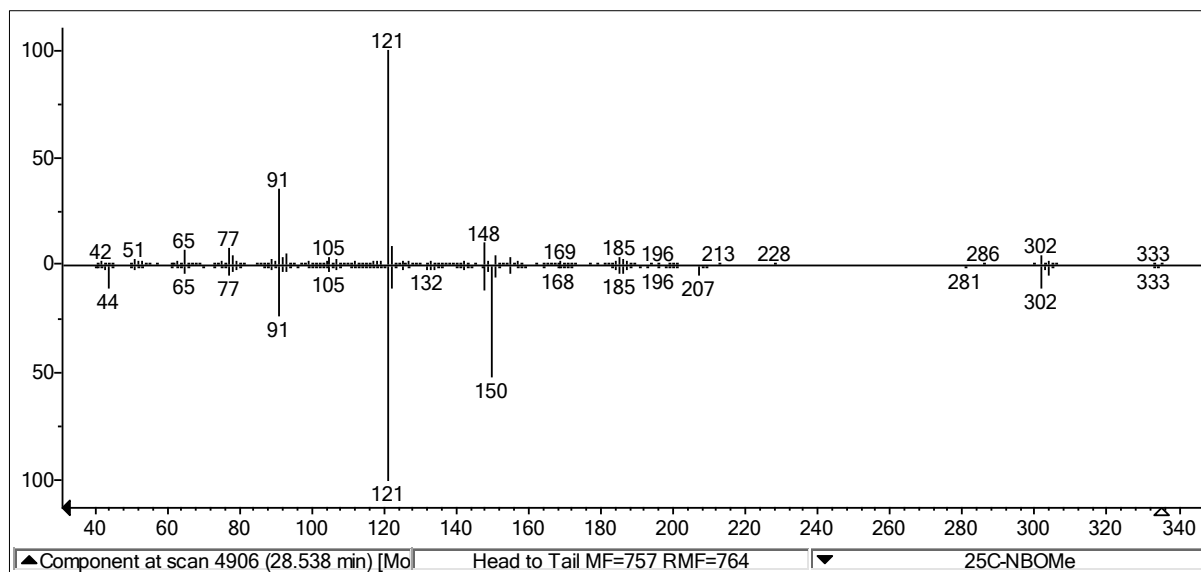


(B)

Figura A.12 Espectros de ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup>H-NMR (A) e <sup>13</sup>C-NMR (B) para 25C-NBOMe



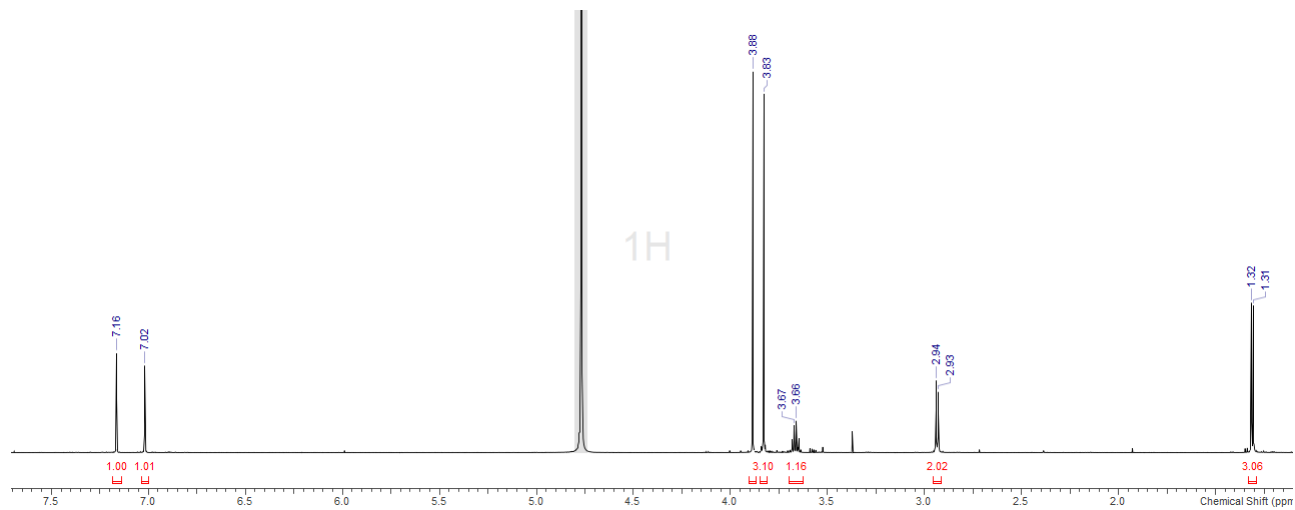
(A)



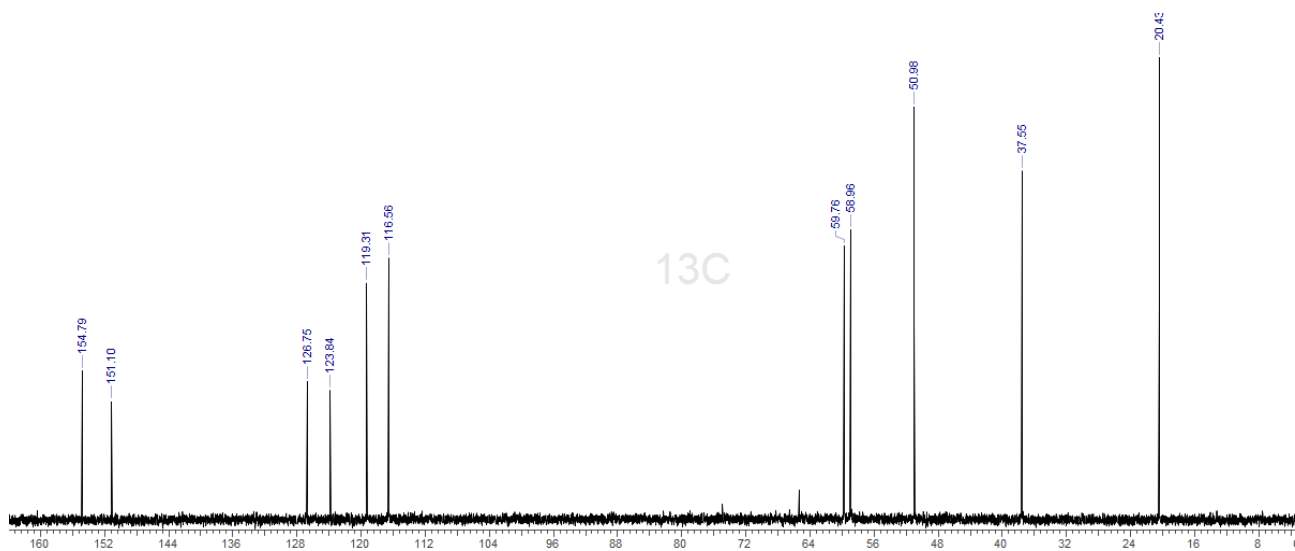
(B)

**Figura A.13** Cromatograma (A) e espectro de massas (B) para 25C-NBOMe em comparação com o espectro de referência

# DOC

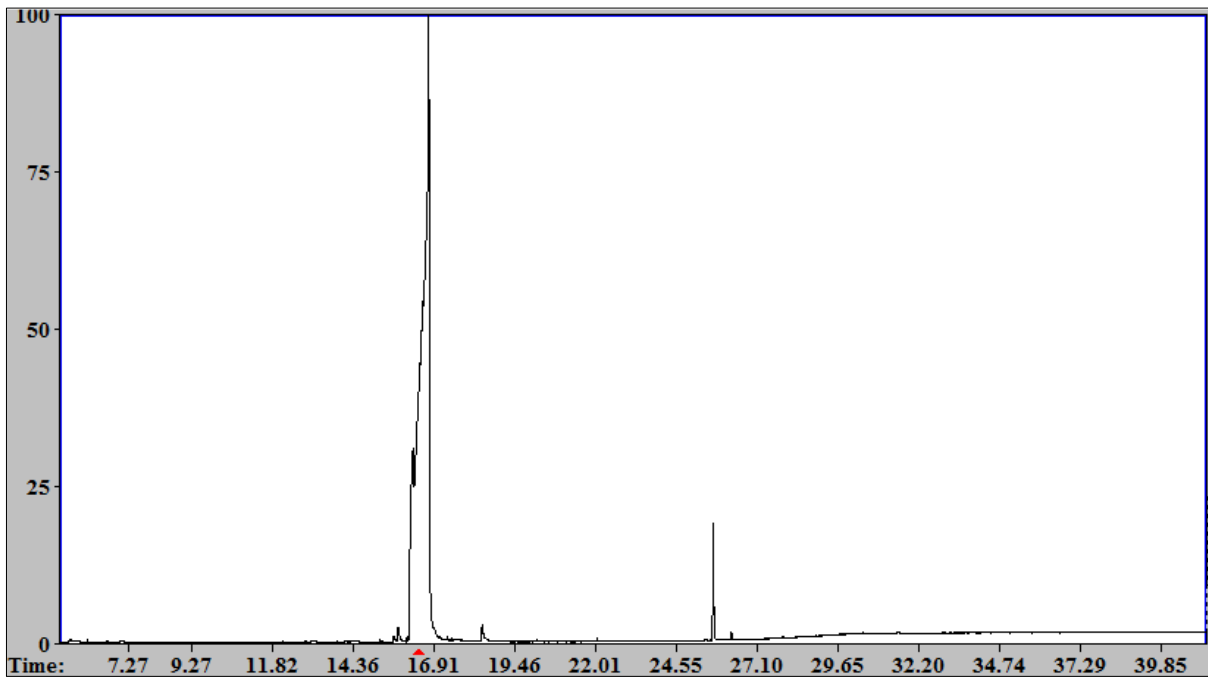


(A)

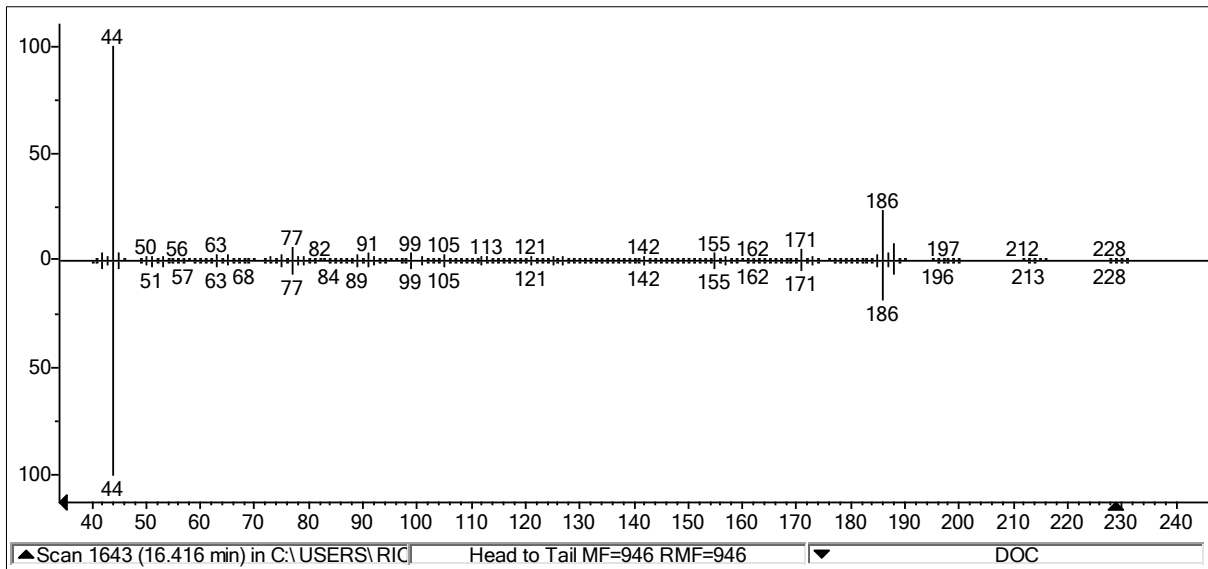


(B)

**Figura A.14** Espectros de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H-NMR}$  (A) e  $^{13}\text{C-NMR}$  (B) para DOC (4-cloro-2,5-dimetoxi-ametamina)



(A)

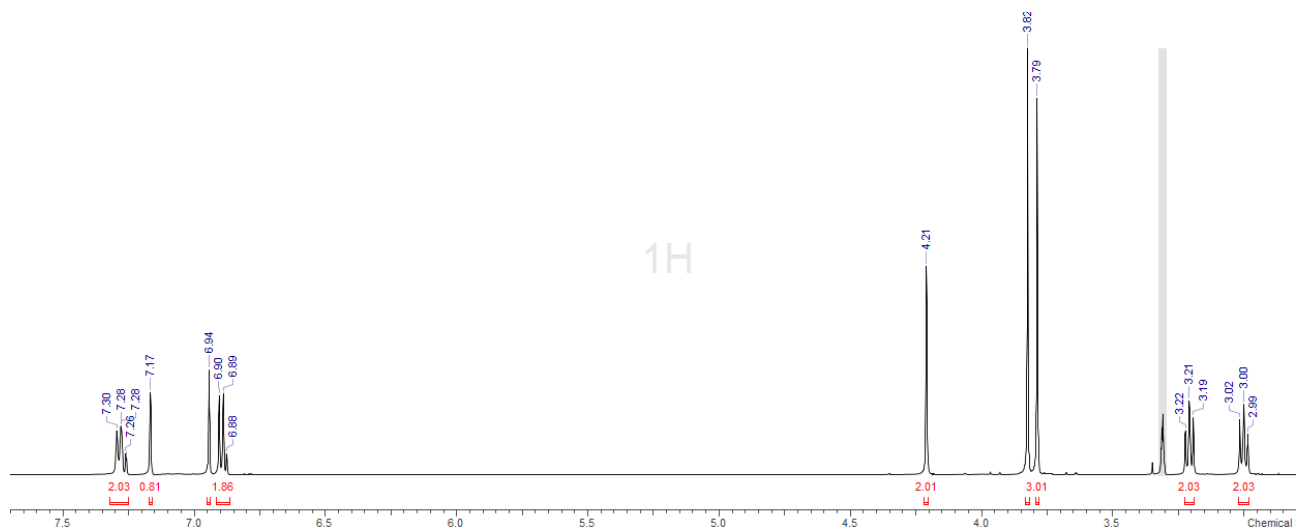


(B)

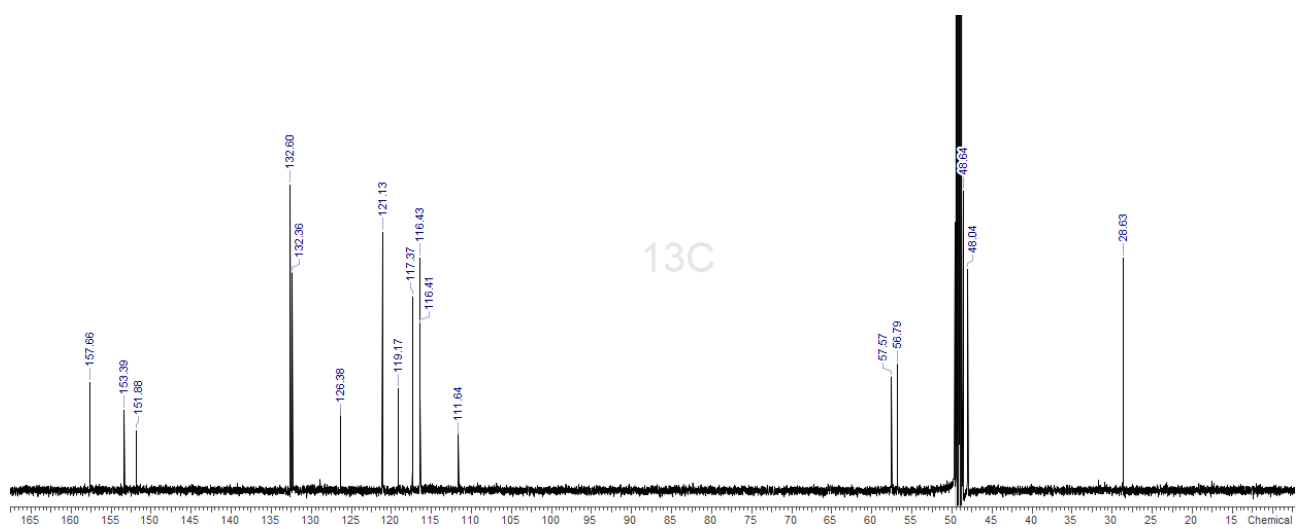
**Figura A.15** Cromatograma (A) e espectro de massas (B) para DOC (4-cloro-2,5-dimetoxi-anfetamina) em comparação com o espectro de referência



## 25B-NBOH

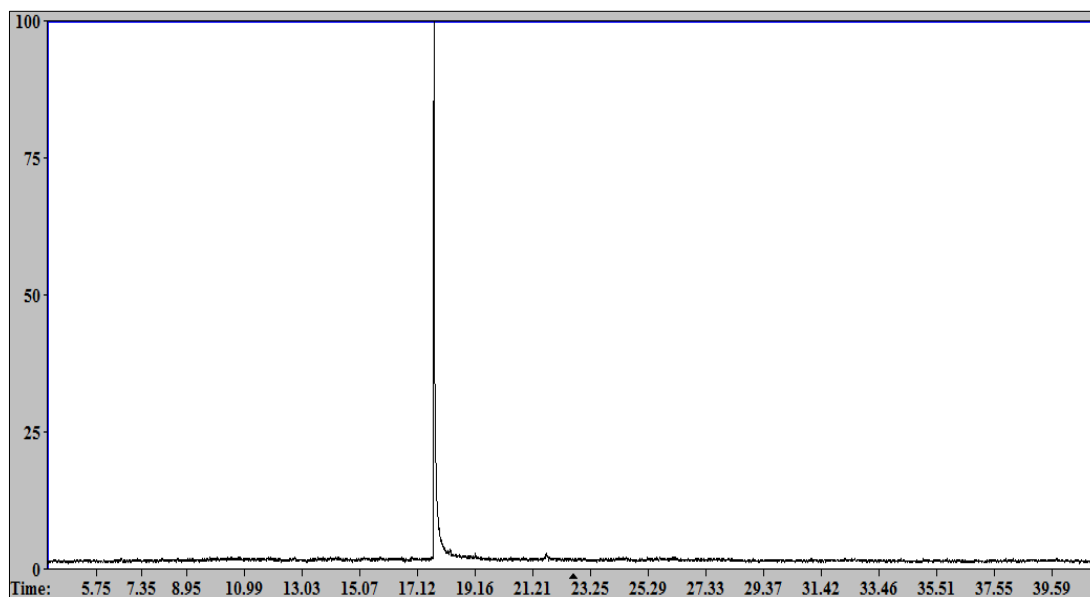


(A)

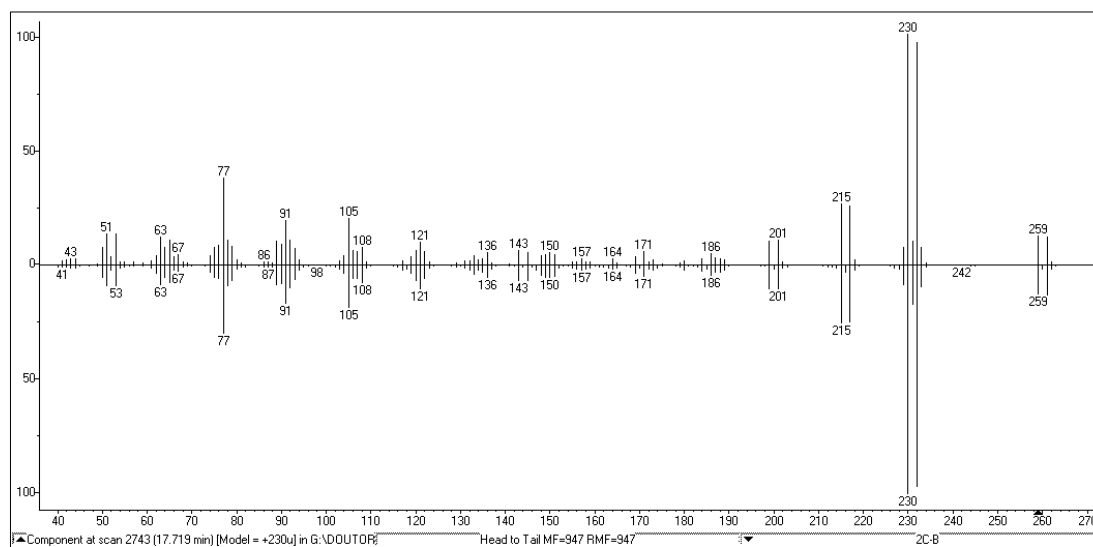


(B)

Figura A.16 Espectros de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$ -NMR (A) e  $^{13}\text{C}$ -NMR (B) para 25B-NBOH



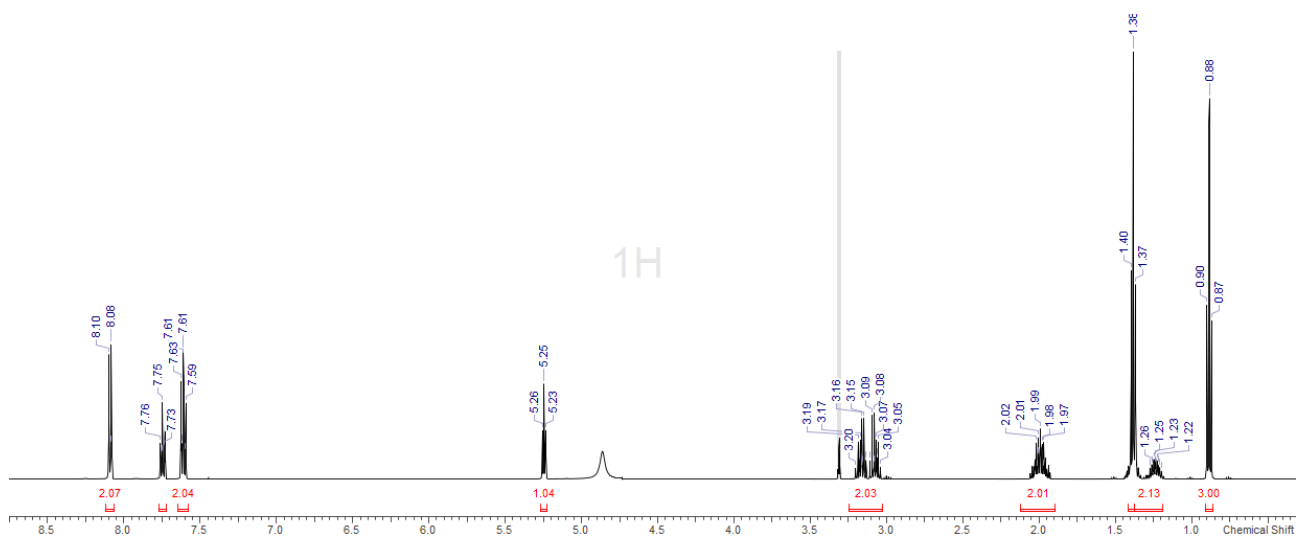
(A)



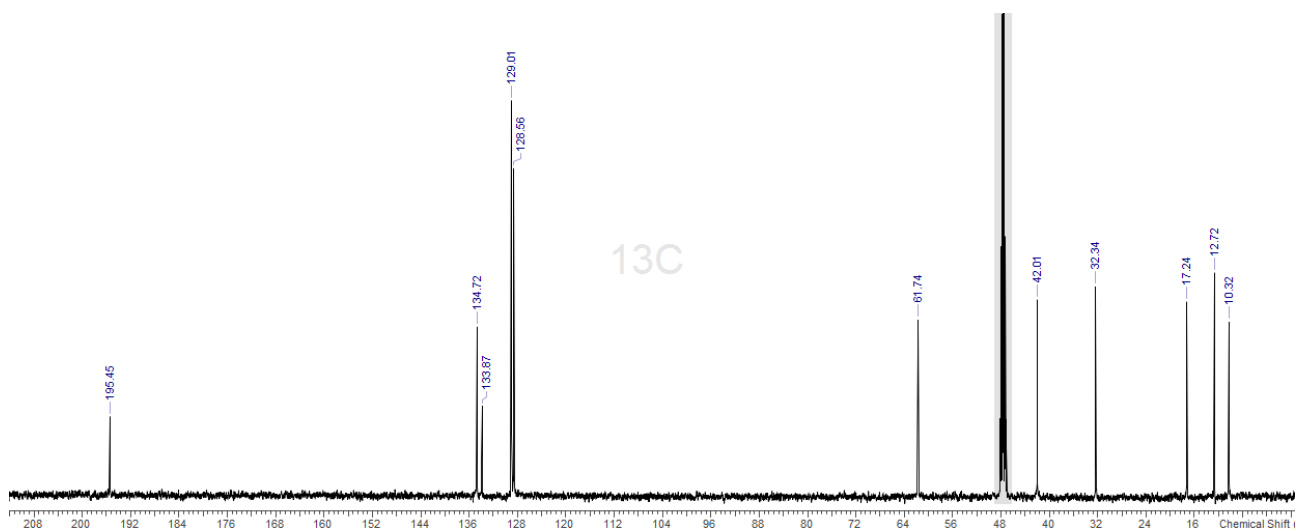
(B)

**Figura A.17** Cromatograma (A) e espectro de massas (B) para o artefato 2C-B (4-bromo-2,5-dimetoxi-fenilamina) em comparação com o espectro de referência.

# N-ETILPENTEDRONA

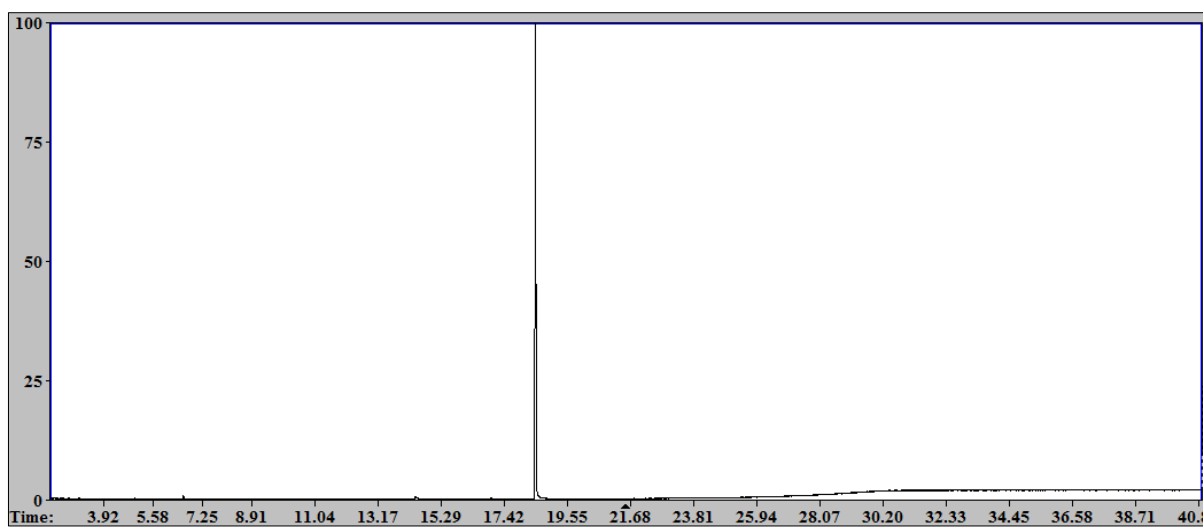


(A)

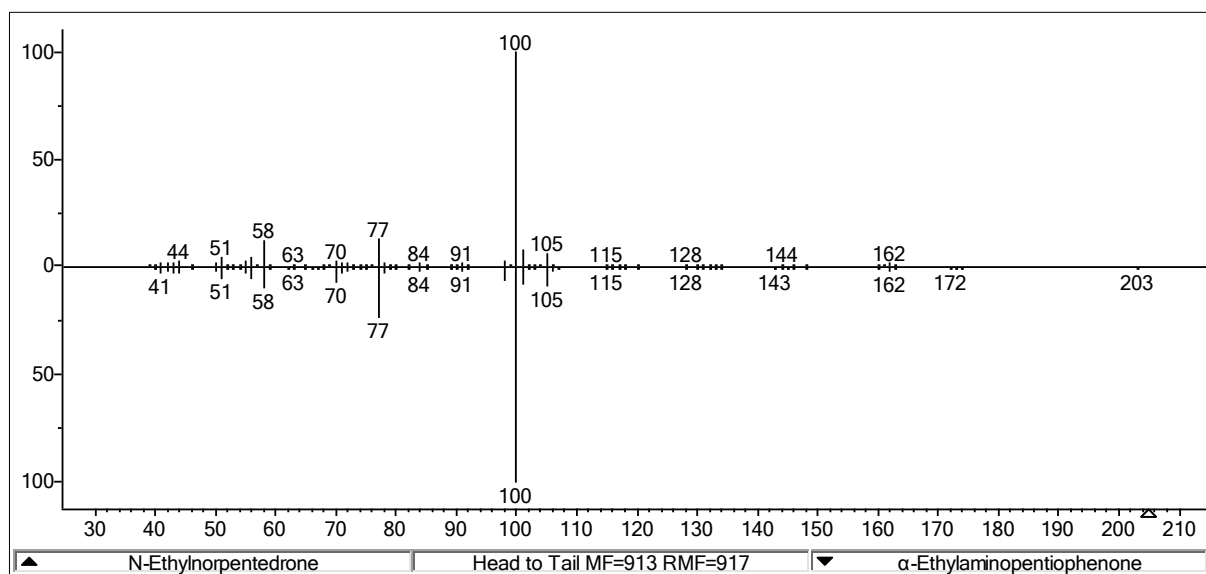


(B)

**Figura A.18** Espectros de ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup>H-NMR (A) e <sup>13</sup>C-NMR (B) para N-etilpentedrona



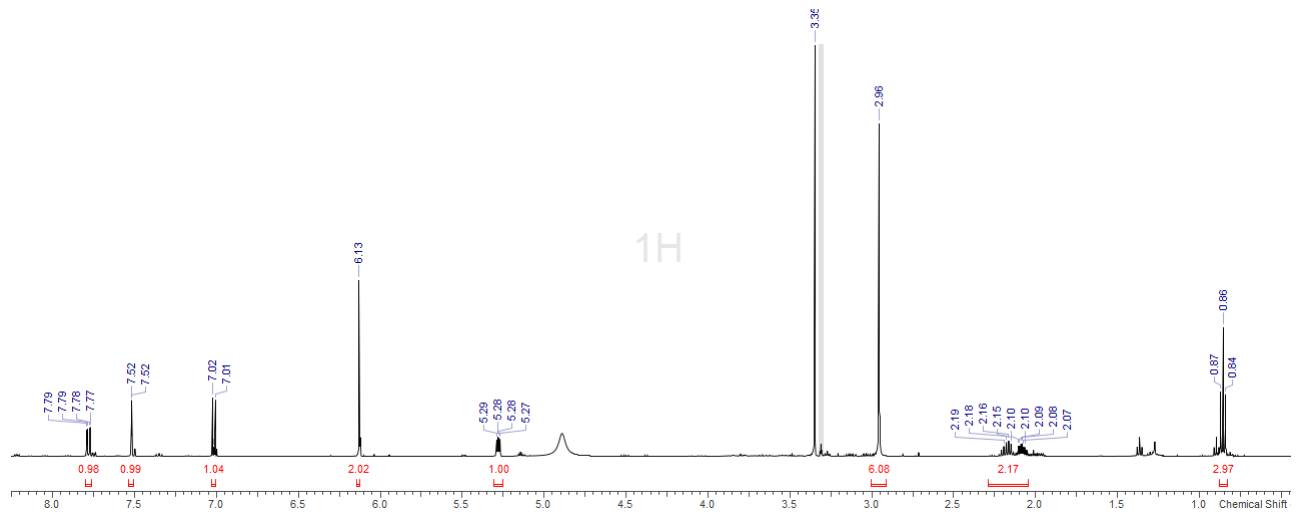
(A)



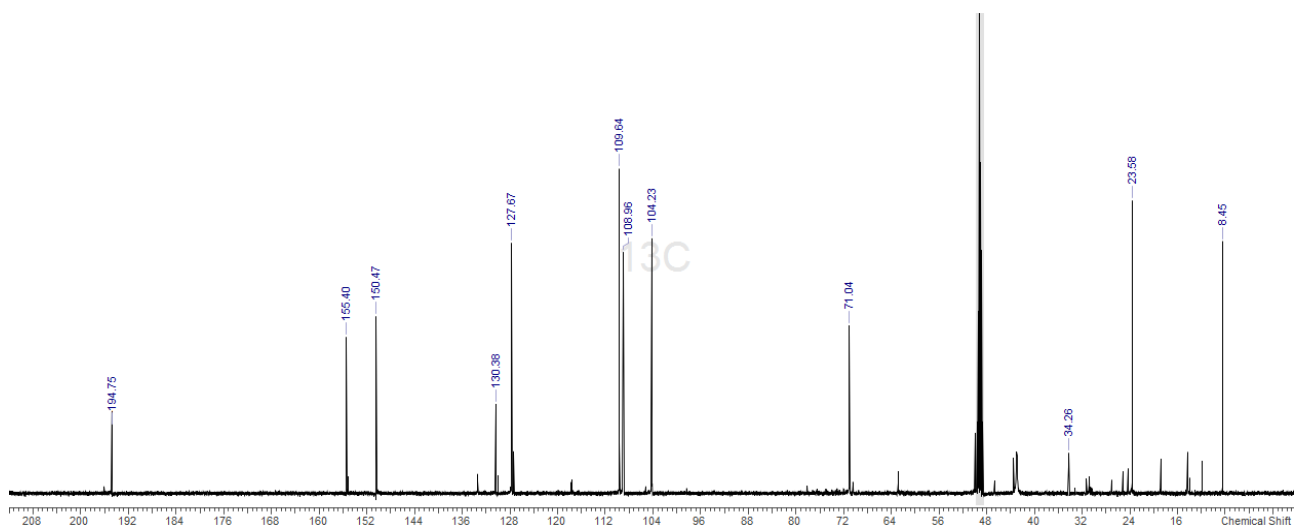
(B)

**Figura A.19** Cromatograma (A) e espectro de massas (B) para N-etilpentedrona em comparação com o espectro de referência

# DIBUTILONA

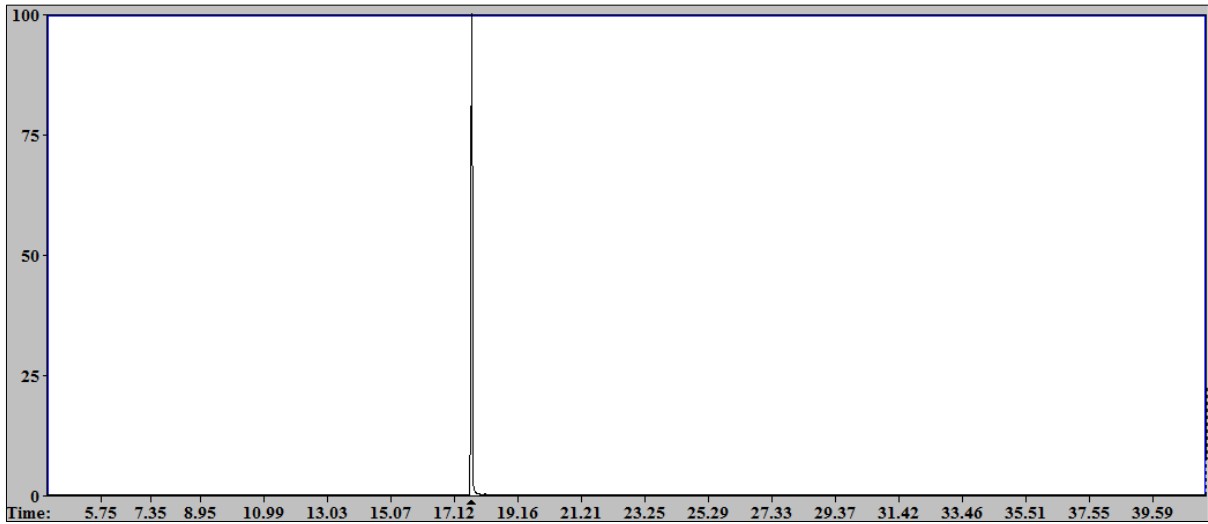


(A)

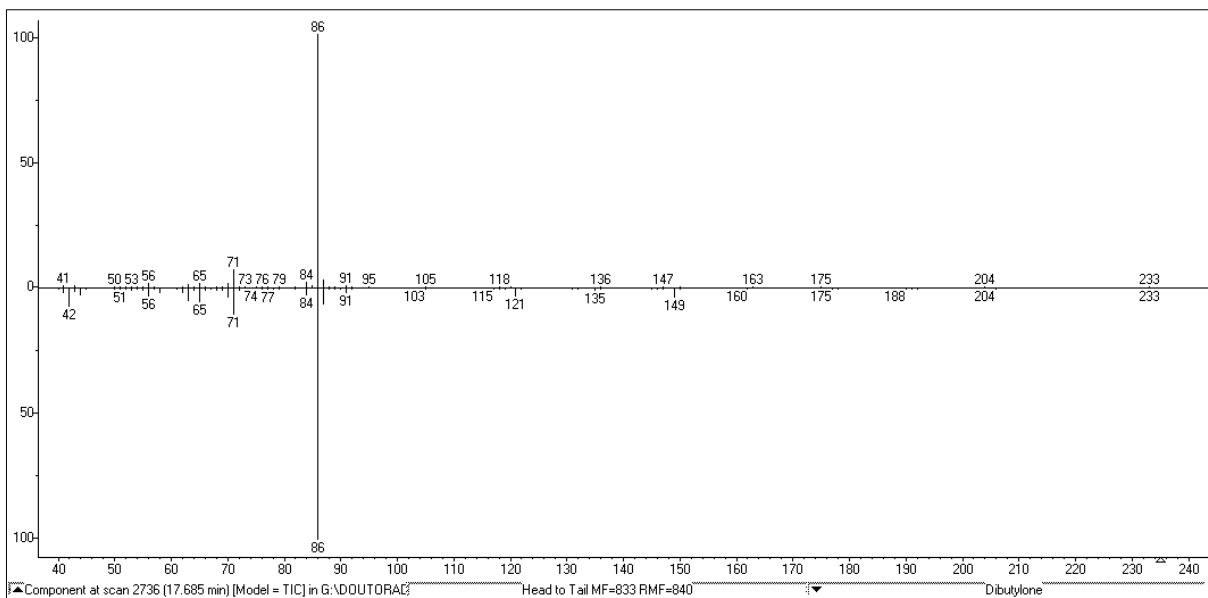


(B)

Figura A.20 Espectros de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$ -NMR (A) e  $^{13}\text{C}$ -NMR (B) para dibutilona



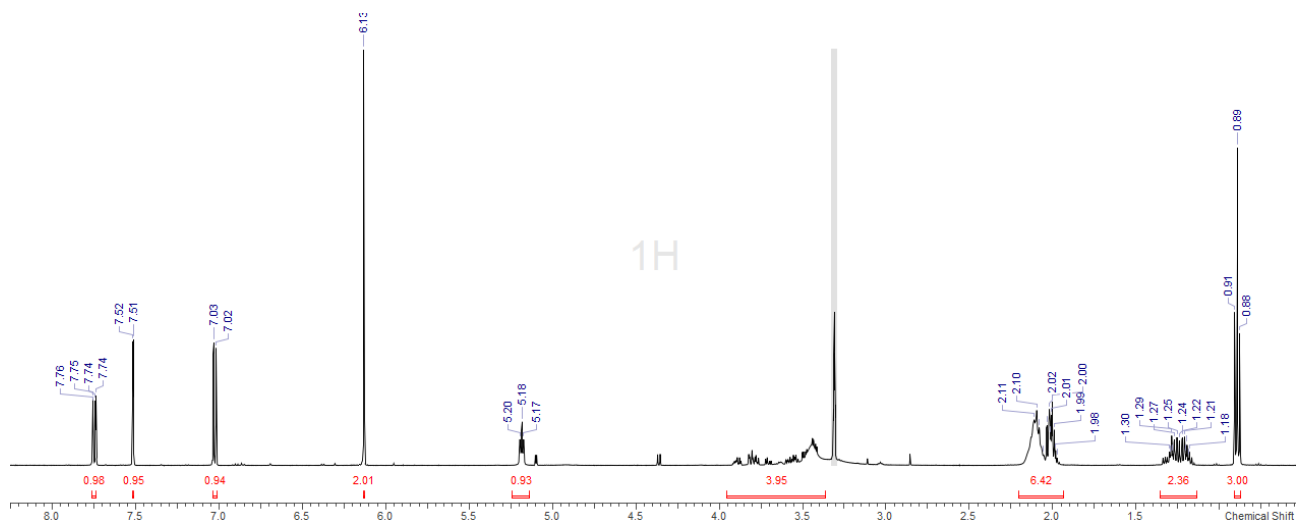
(A)



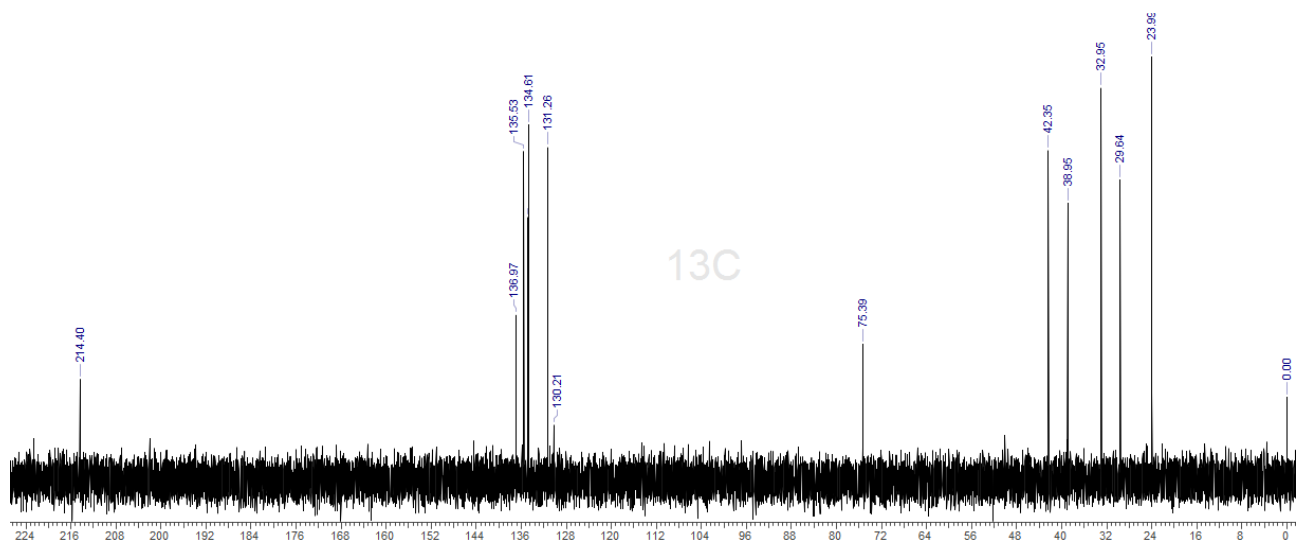
(B)

**Figura A.21** Cromatograma (A) e espectro de massas (B) para dibutilona em comparação com o espectro de referência

# MDPV

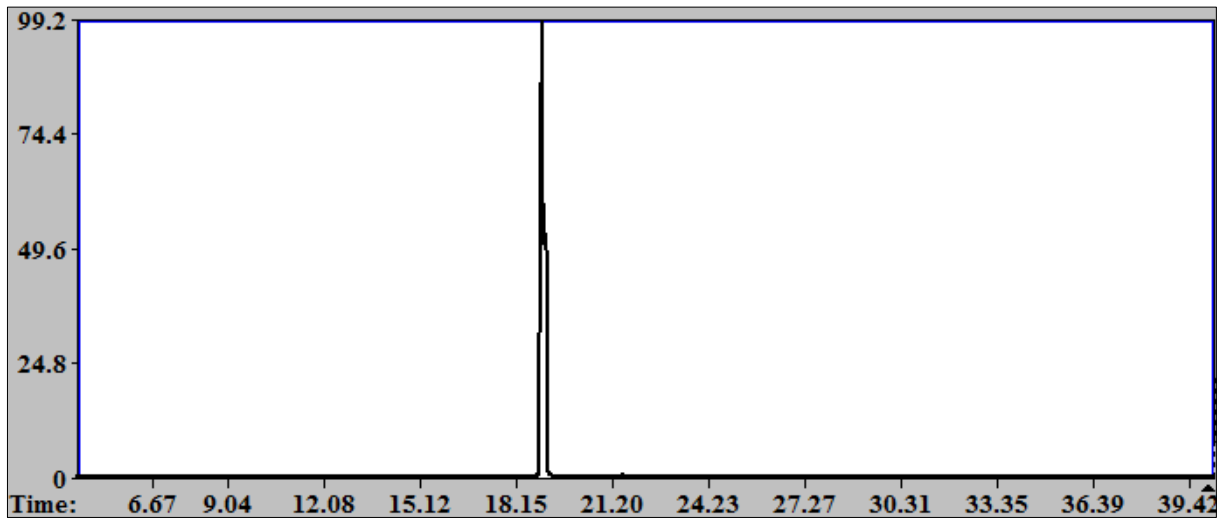


(A)

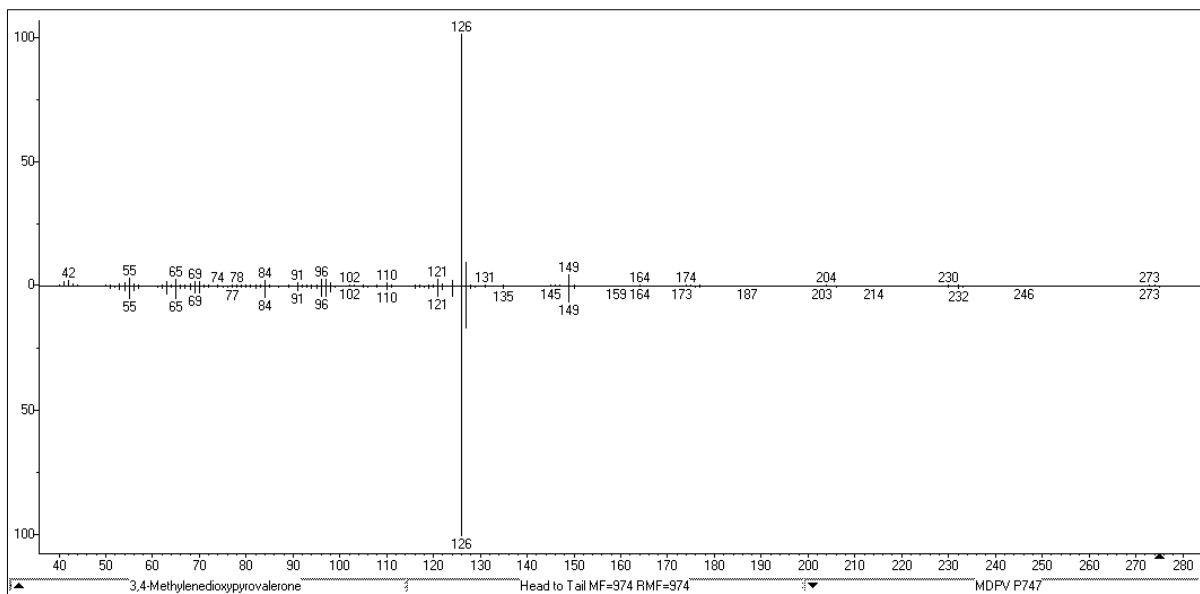


(B)

**Figura A.22** Espectros de ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup>H-NMR (A) e <sup>13</sup>C-NMR (B) para MDPV



(A)

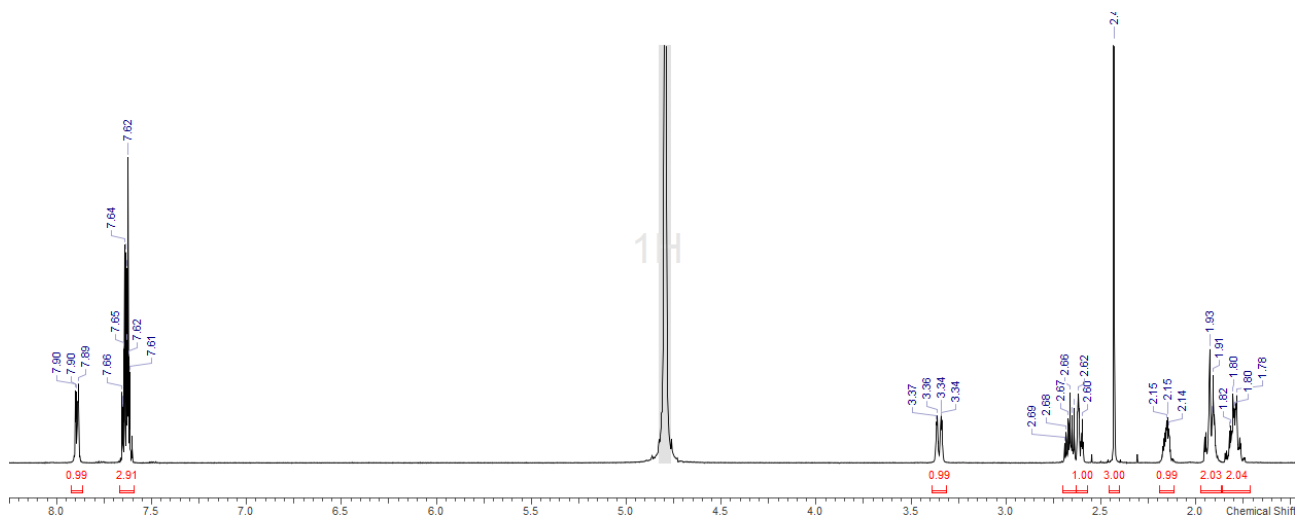


(B)

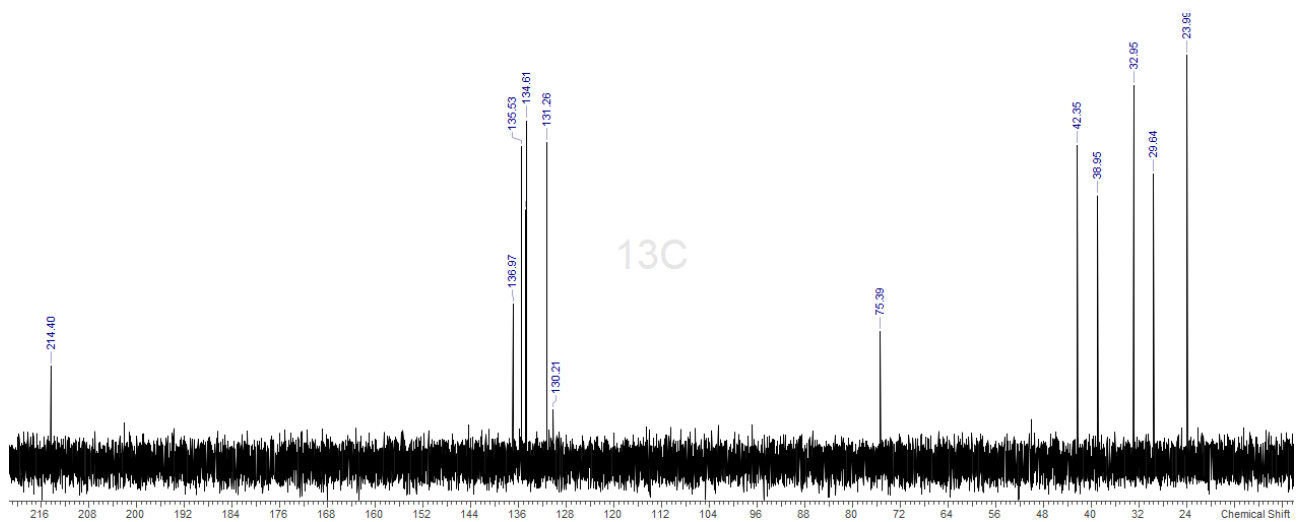
**Figura A.23** Cromatograma (A) e espectro de massas (B) para MDPV em comparação com o espectro de referência



# CETAMINA

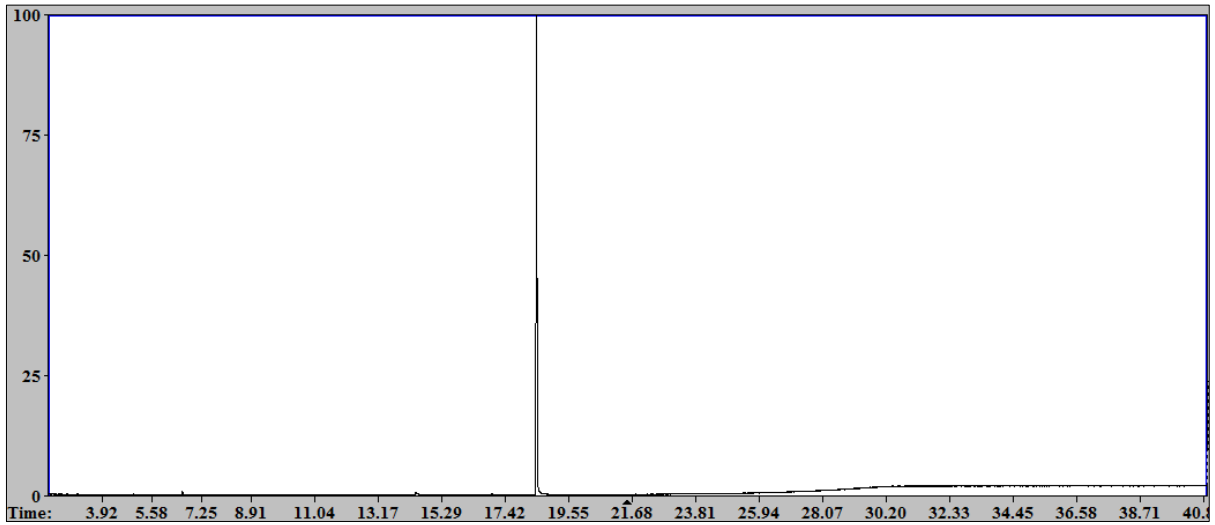


(A)

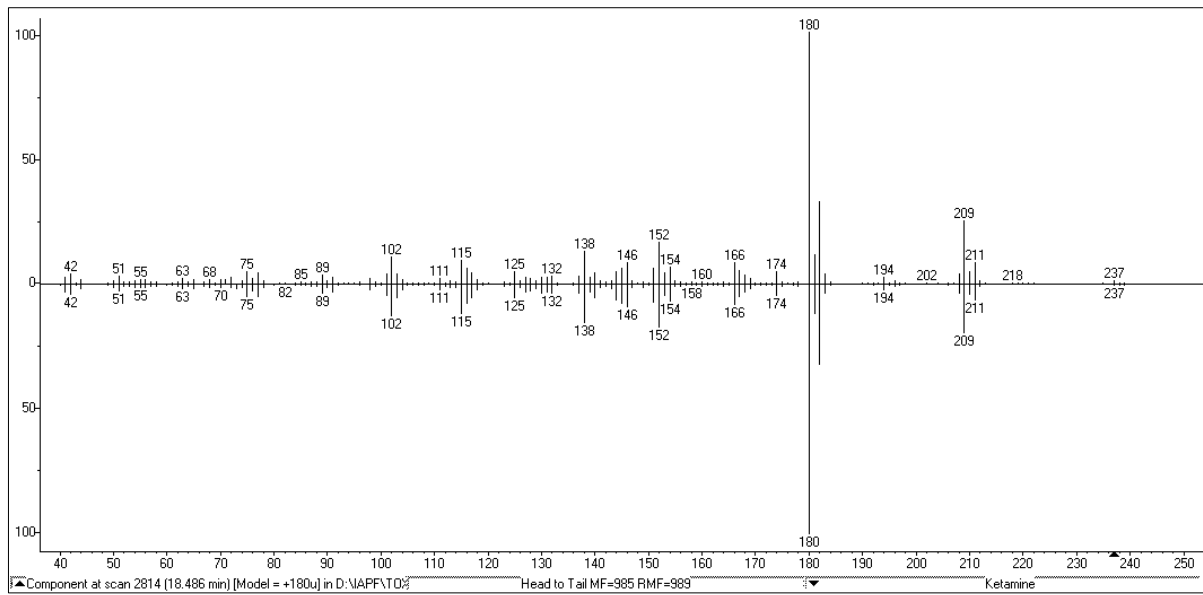


(B)

Figura A.24 Espectros de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H-NMR}$  (A) e  $^{13}\text{C-NMR}$  (B) para cetamina



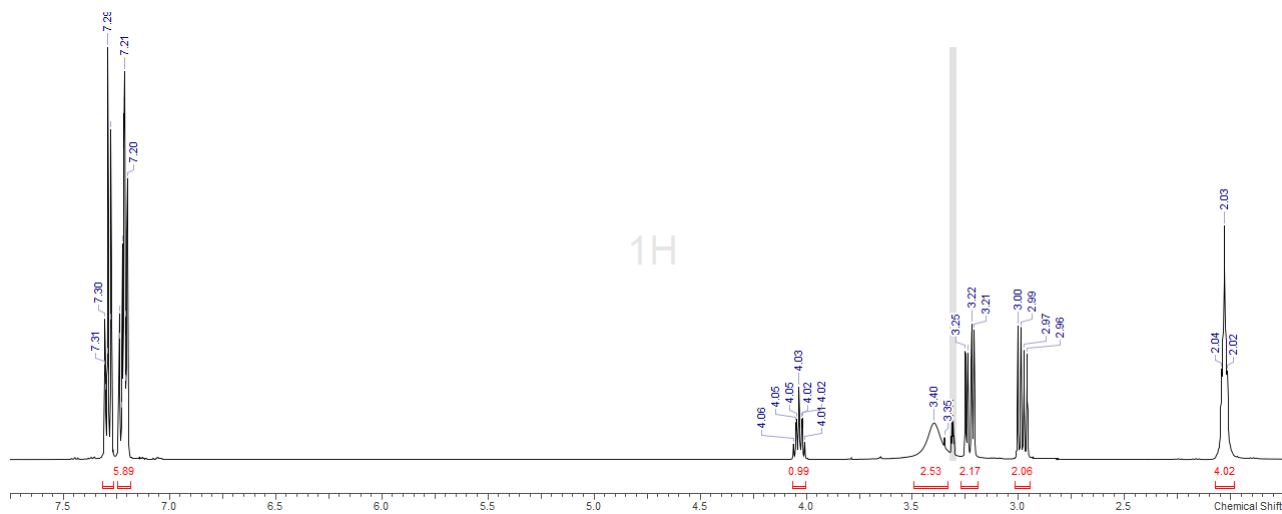
(A)



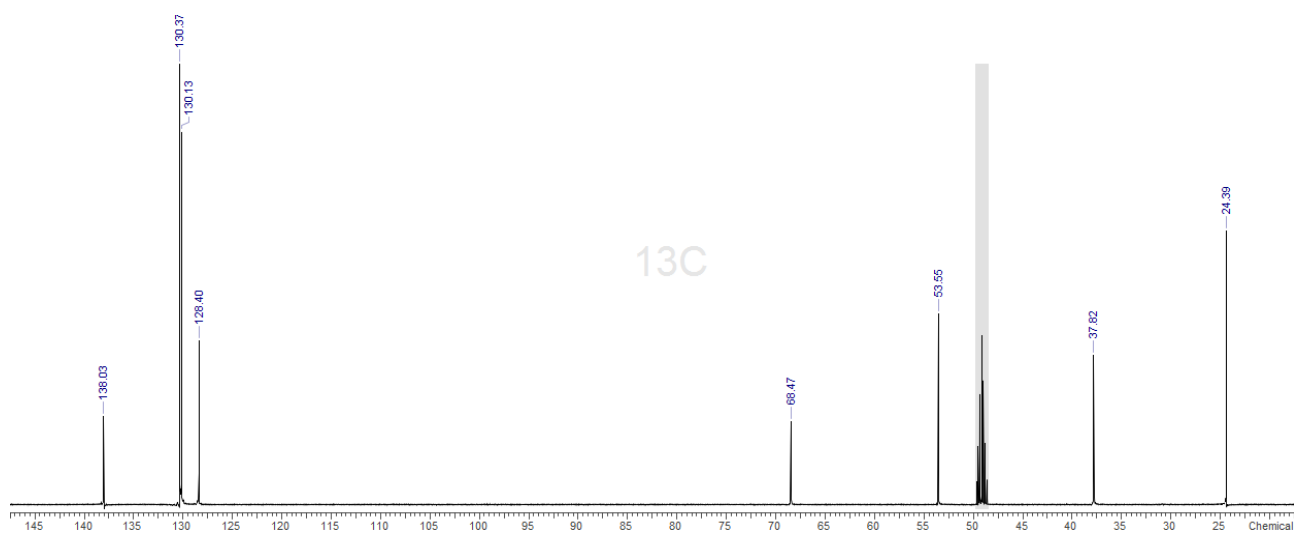
(B)

**Figura A.25** Cromatograma (A) e espectro de massas (B) para cetamina em comparação com o espectro de referência

# DIFENIDINA

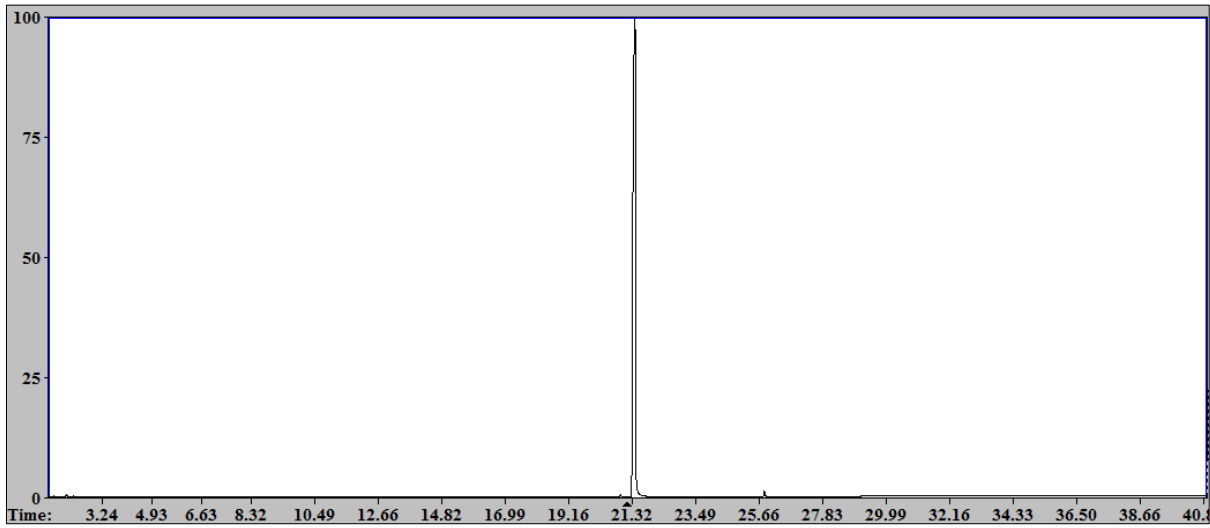


(A)

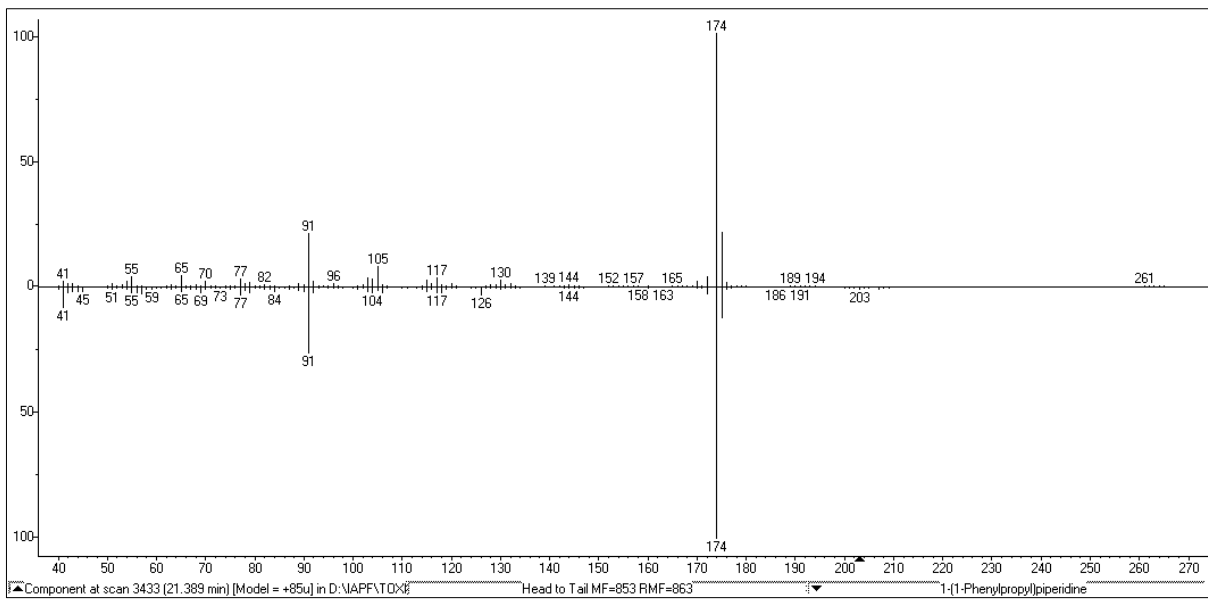


(B)

**Figura A.26** Espectros de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$ -NMR (A) e  $^{13}\text{C}$ -NMR (B) para difenidina



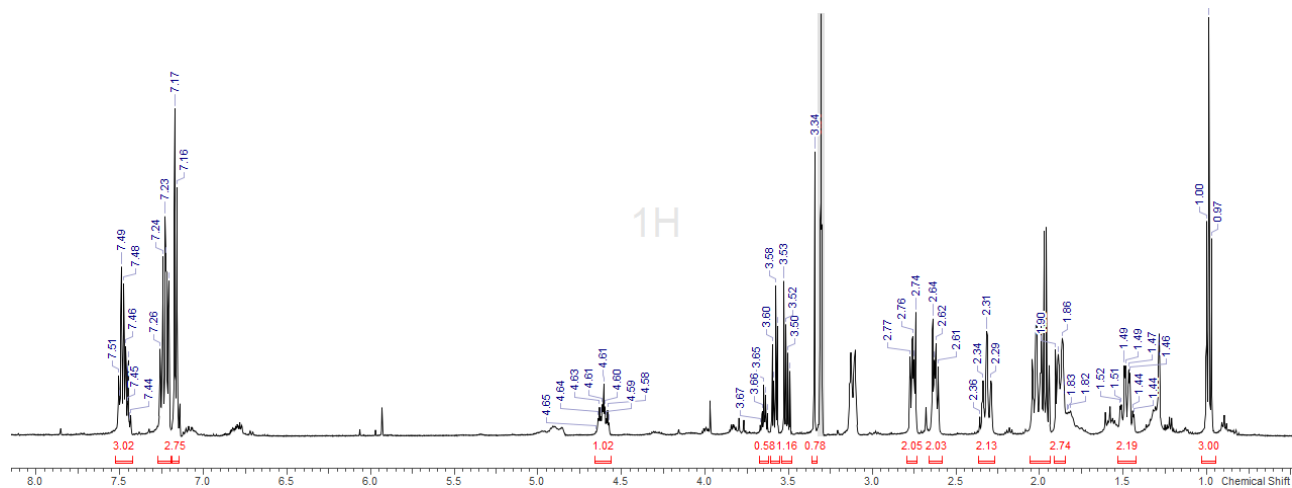
(A)



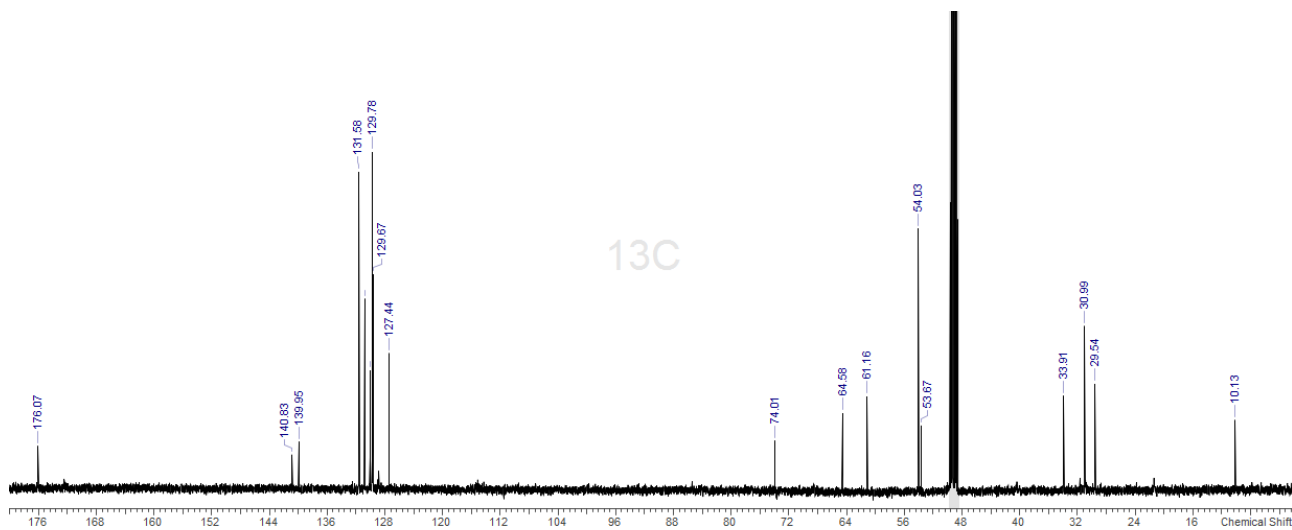
(B)

**Figura A.27** Cromatograma (A) e espectro de massas (B) para difenidina em comparação com o espectro de referência.

# FENTANIL

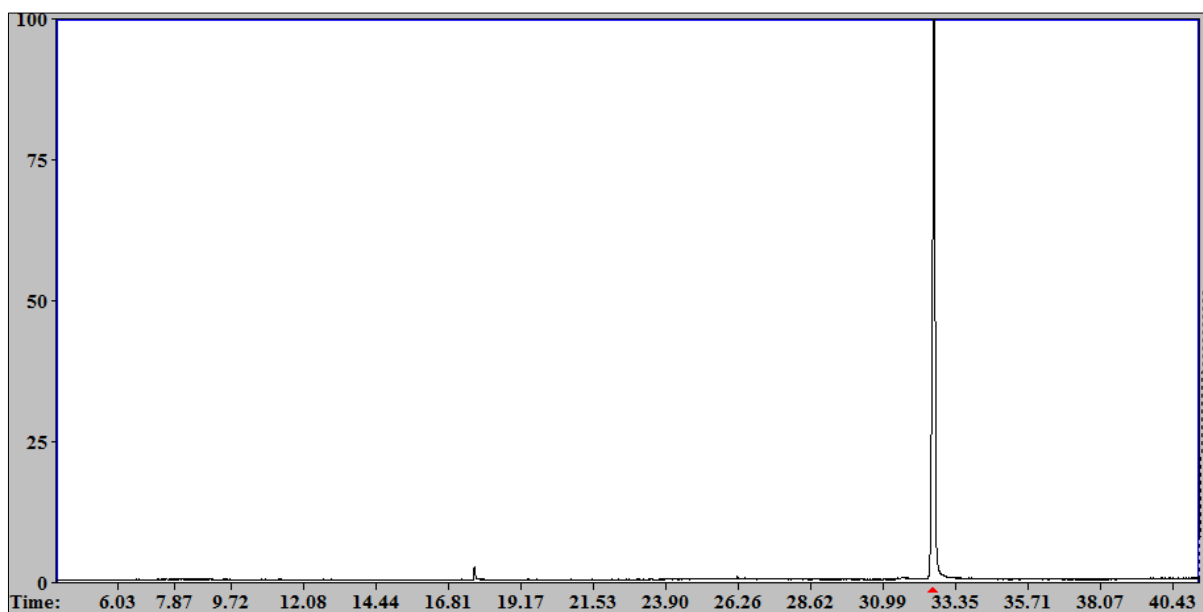


(A)

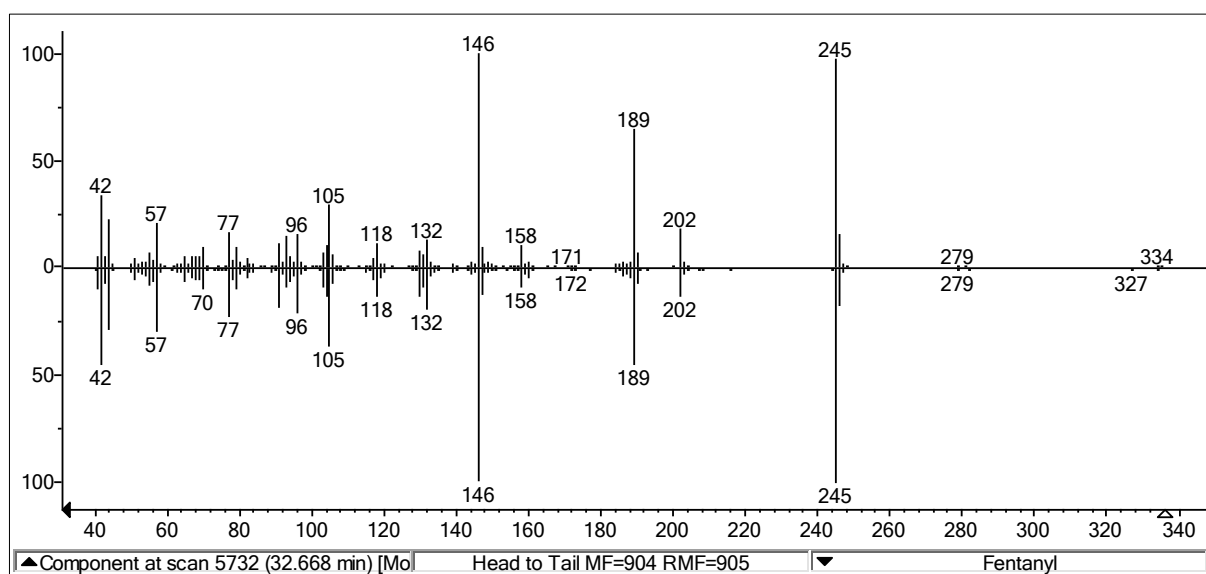


(B)

Figura A.28 Espectros de ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup>H-NMR (A) e <sup>13</sup>C-NMR (B) para fentanil



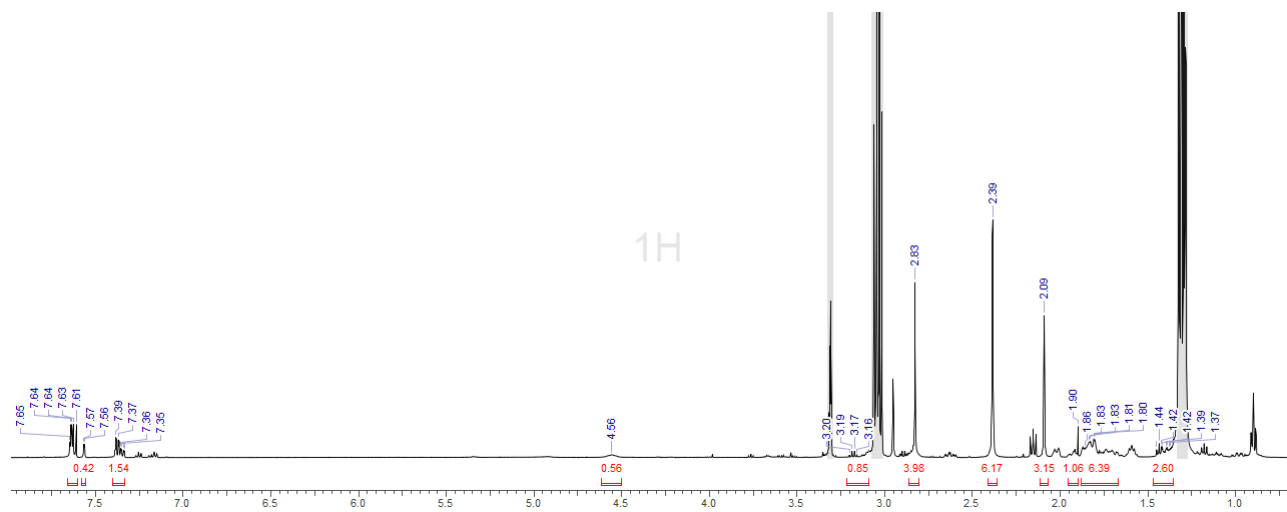
(A)



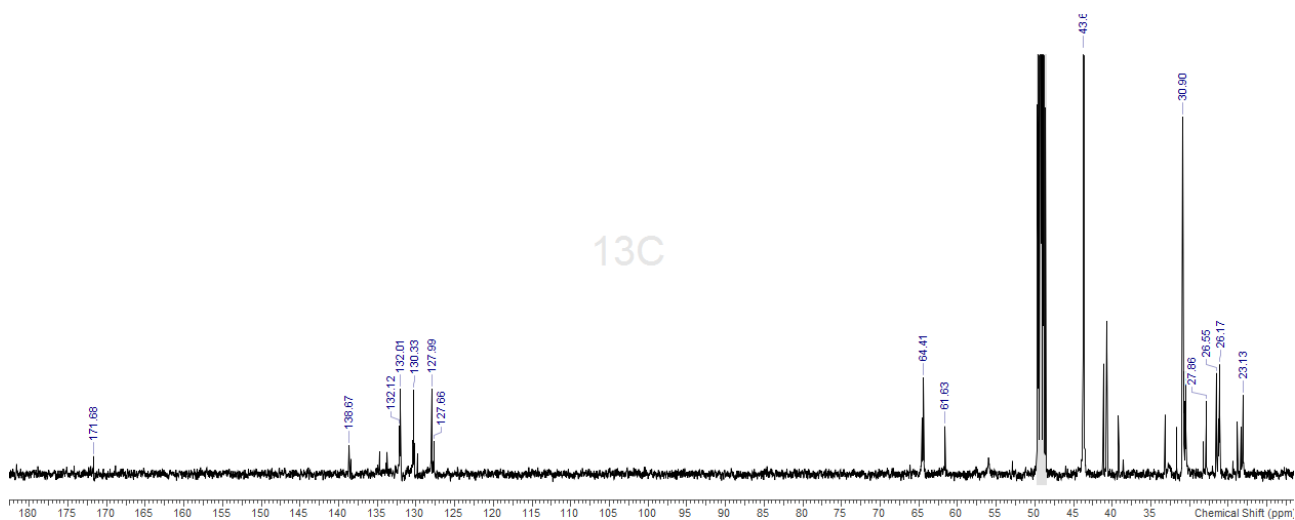
(B)

**Figura A.29** Cromatograma (A) e espectro de massas (B) para fentanil em comparação com o espectro de referência

# U-47700

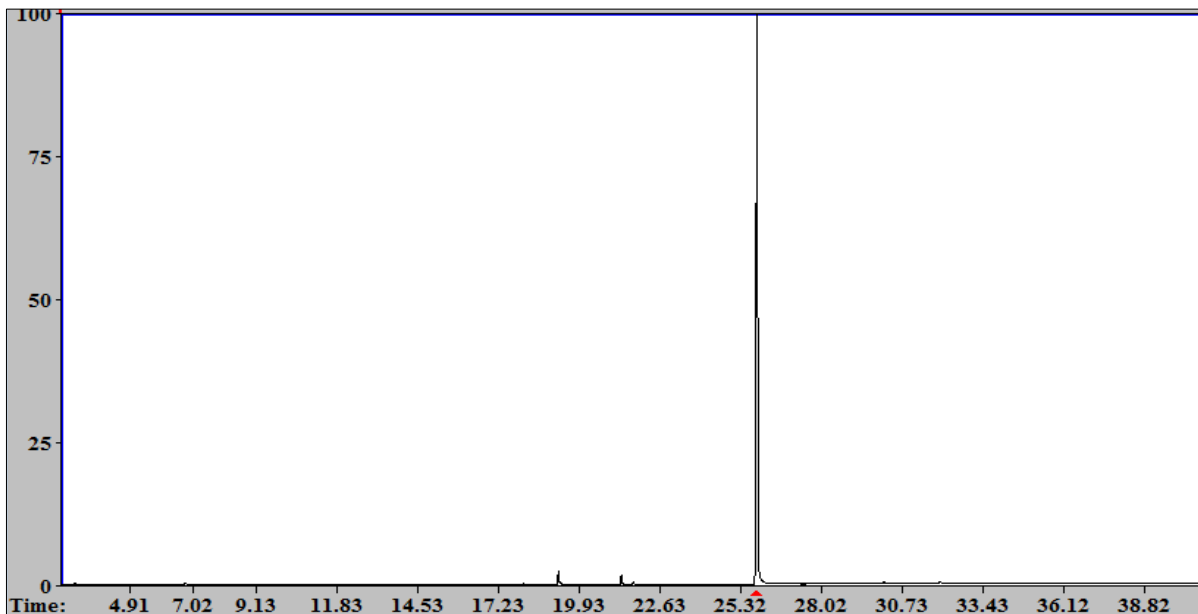


(A)

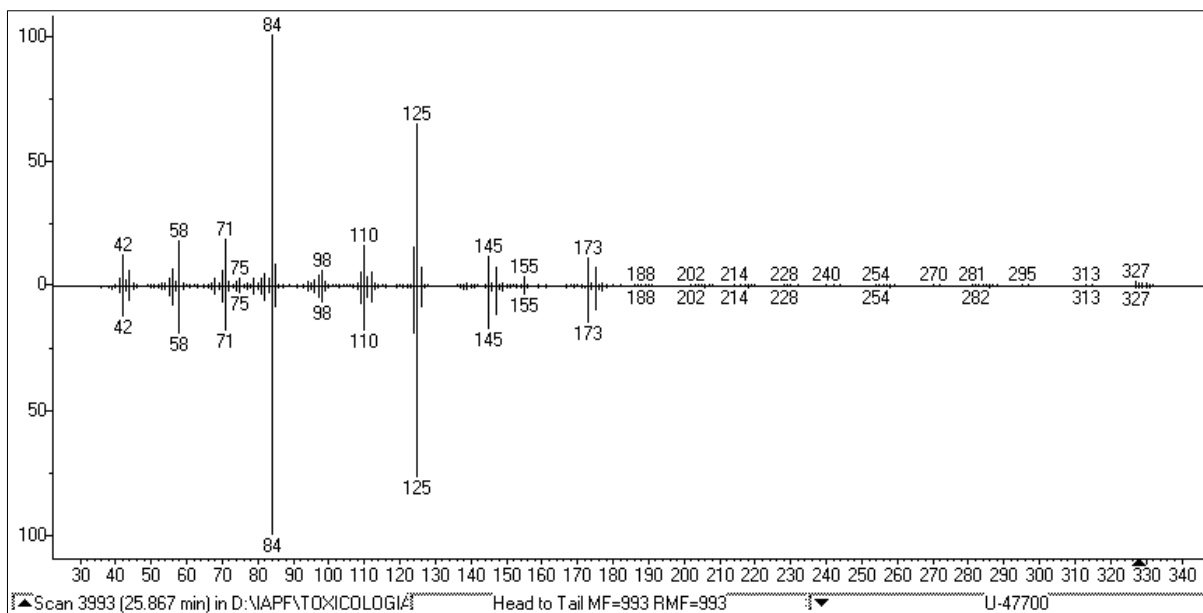


(B)

Figura A.30 Espectros de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$ -NMR (A) e  $^{13}\text{C}$ -NMR (B) para U-47700



(A)

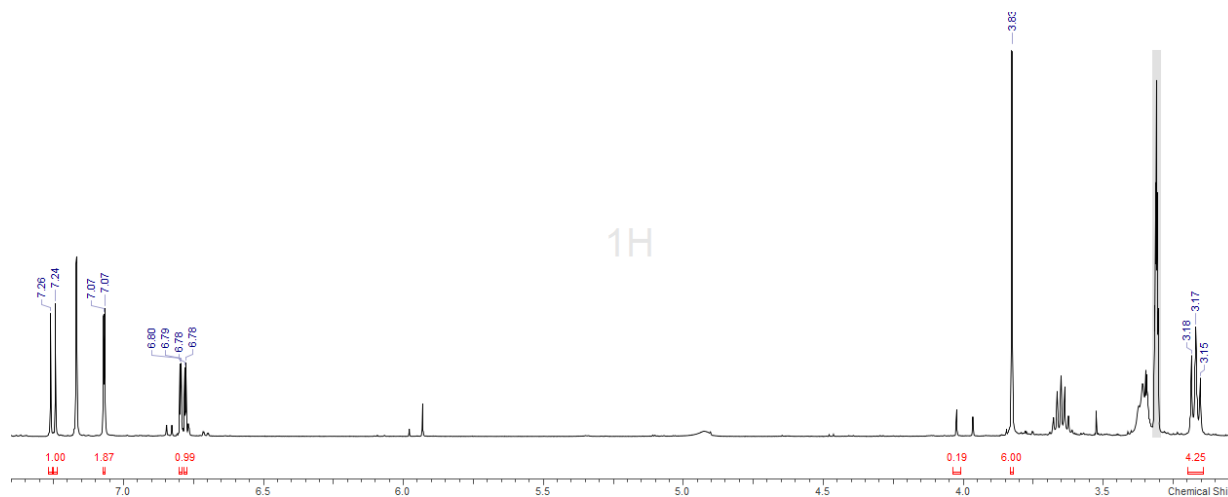


(B)

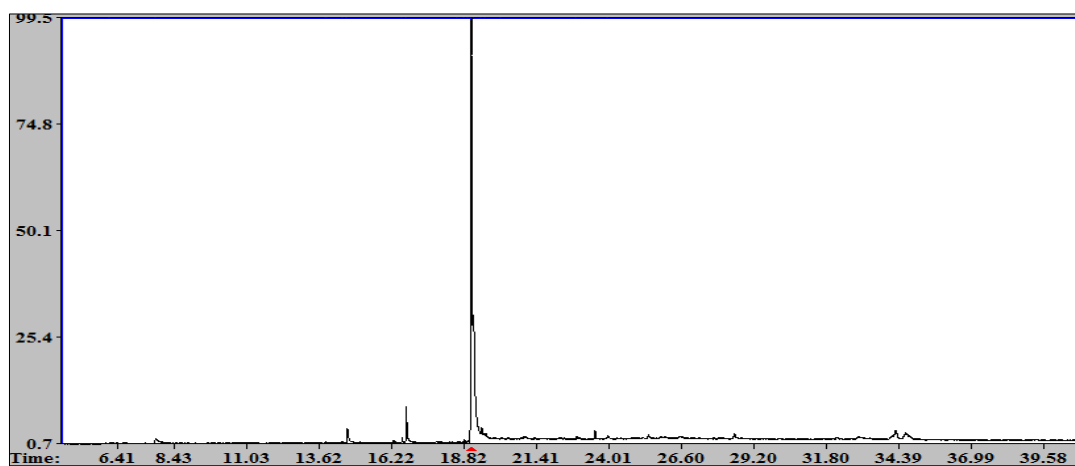
**Figura A.31** Cromatograma (A) e espectro de massas (B) para U-47700 em comparação com o espectro de referência



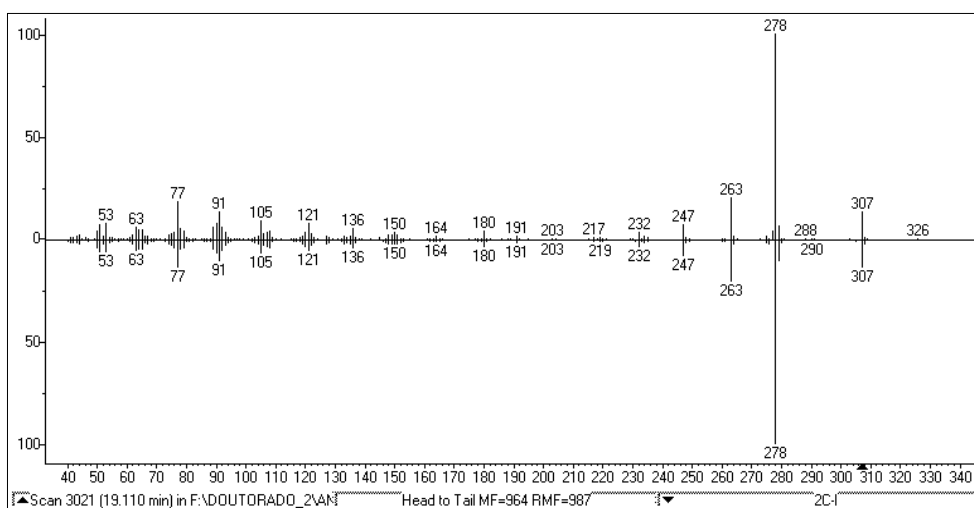
# 25I-NBOH



(A)



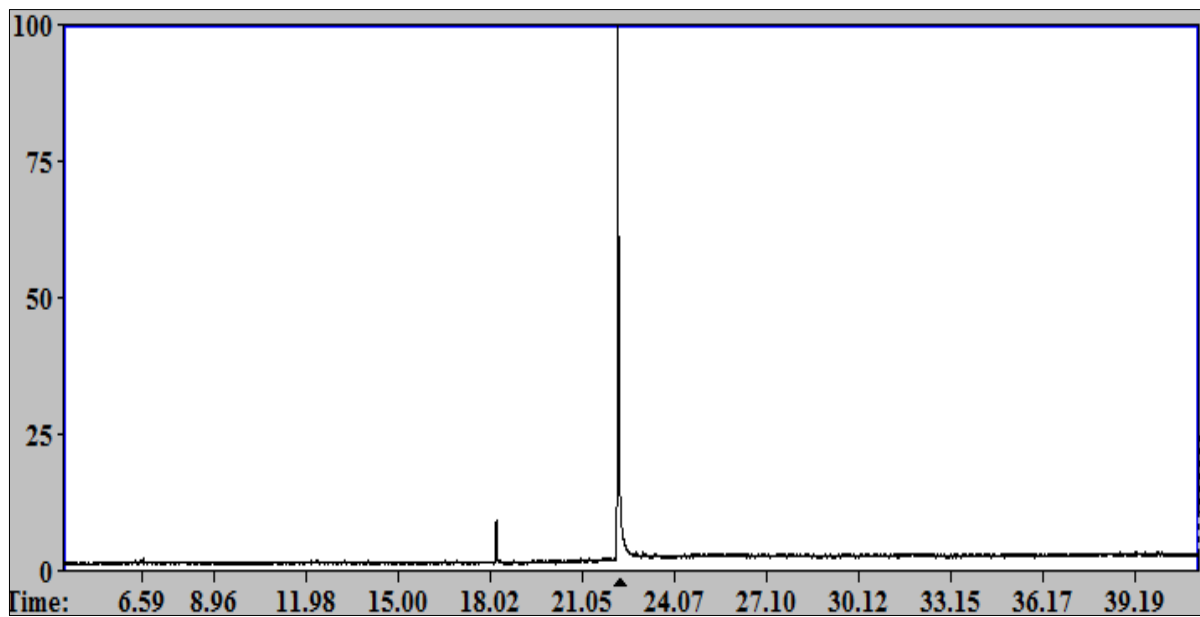
(B)



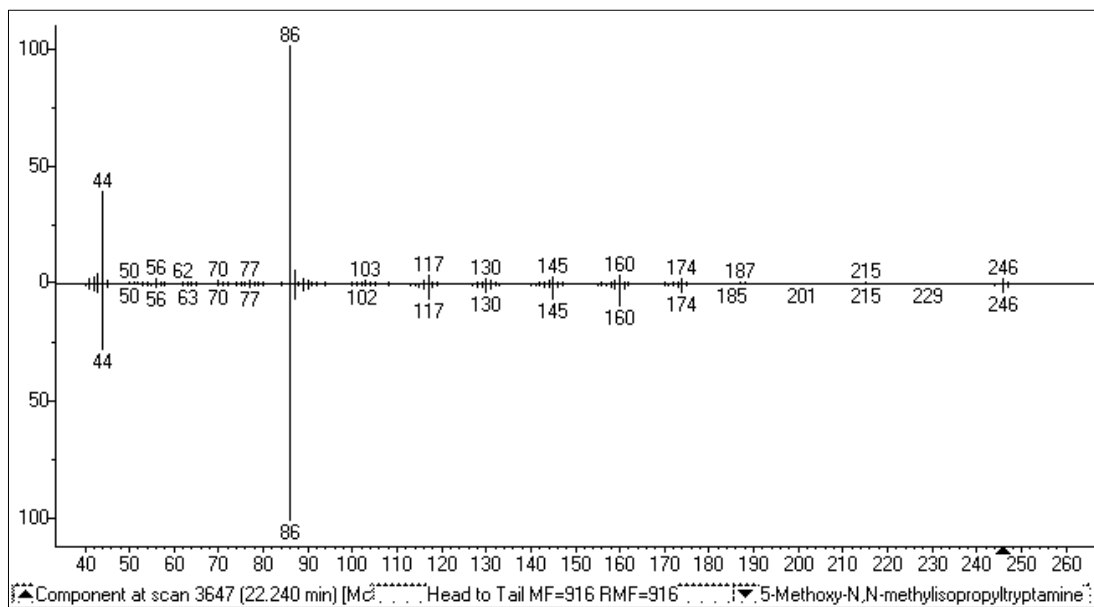
(C)

Figura A.32. Espectro de  $^1\text{H}$ -NMR (A), cromatograma (B) e espectro de massas do artefato 2C-I (C) para 25I-NBOH em comparação com espectro de referência

## 5-MeO-MiPT



(A)

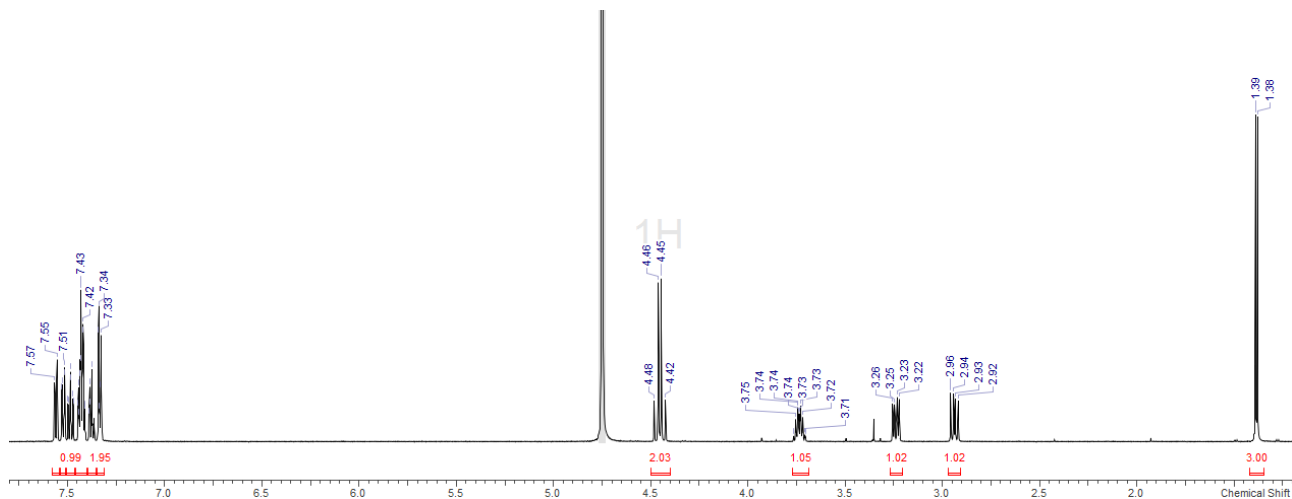


(B)

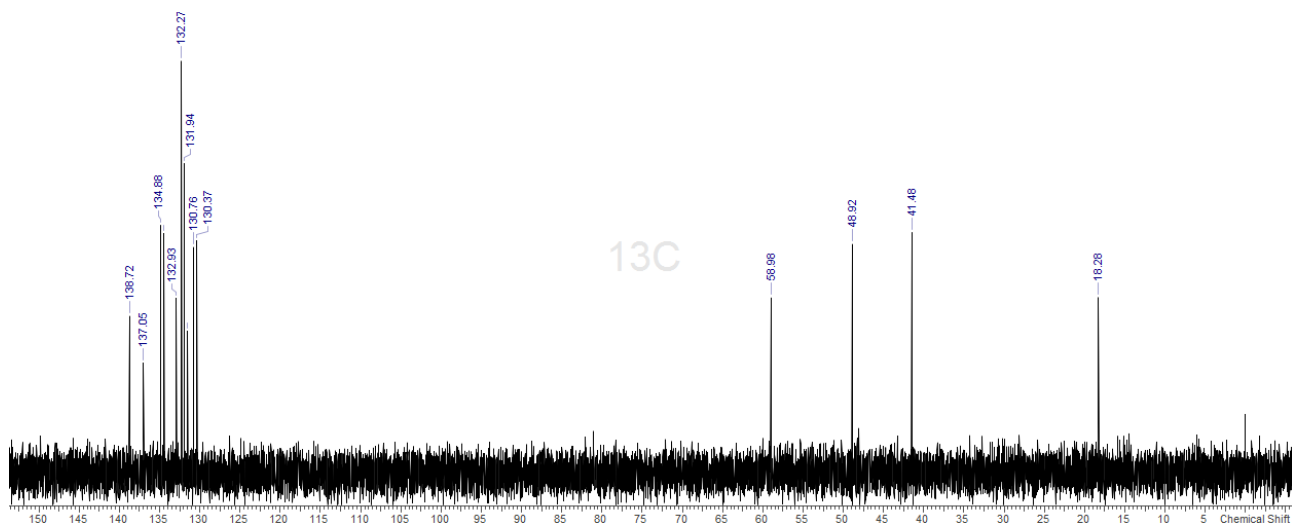
**Figura A.33** Cromatograma (A) e espectro de massas (B) para 5-MeO-MiPT em comparação com o espectro de referência

**Seção 4.2 - Identificação, caracterização e determinação da pureza de ETA e catinonas sintéticas**

**CLOBENZOREX**

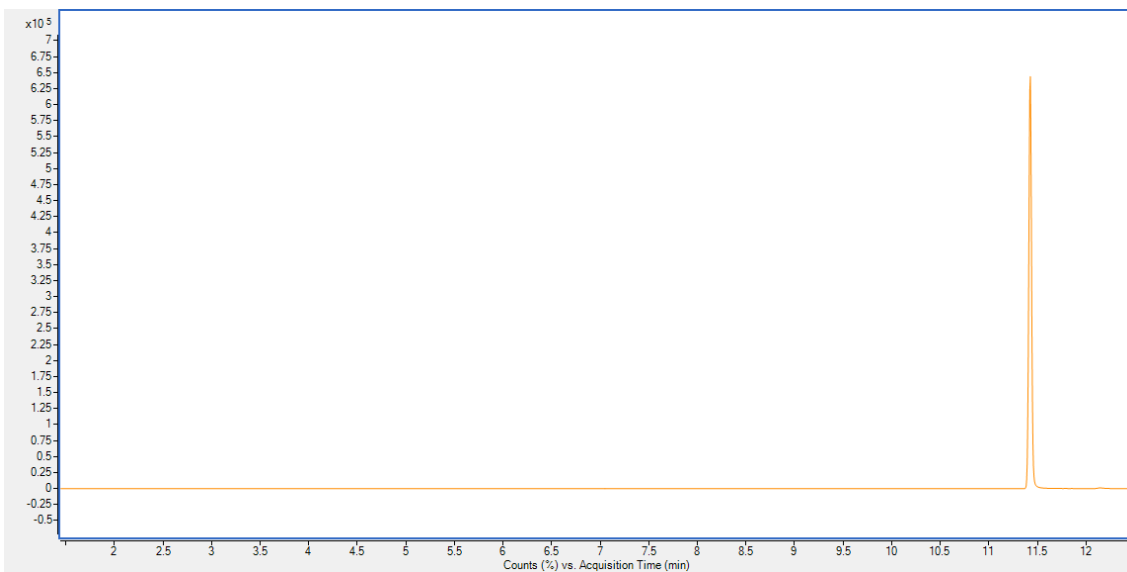


(A)

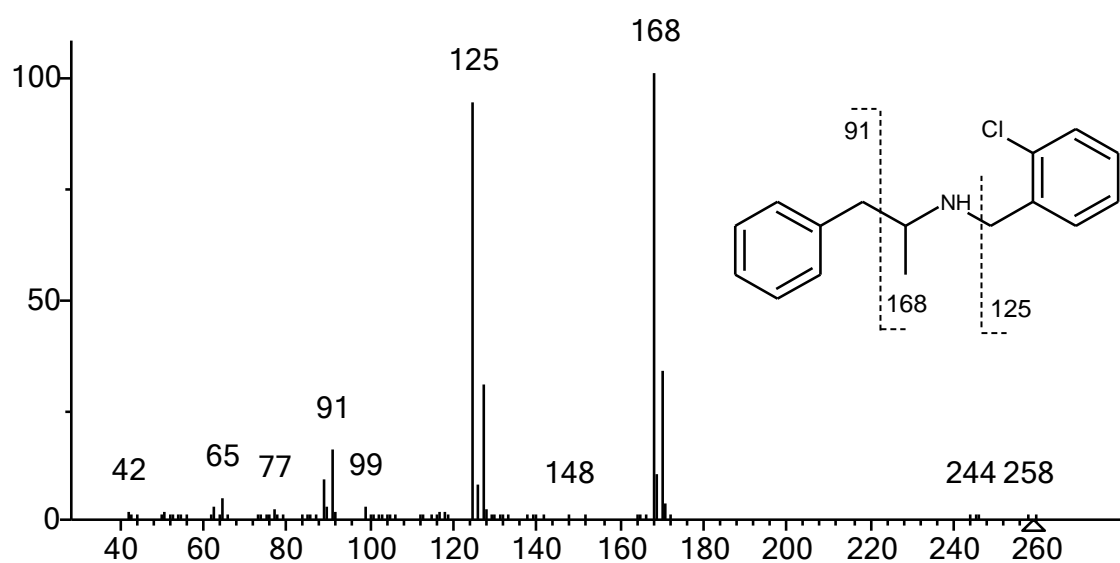


(B)

**Figura A.34.** Espectros de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H-NMR}$  (A) e  $^{13}\text{C-NMR}$  (B) para clobenzorex

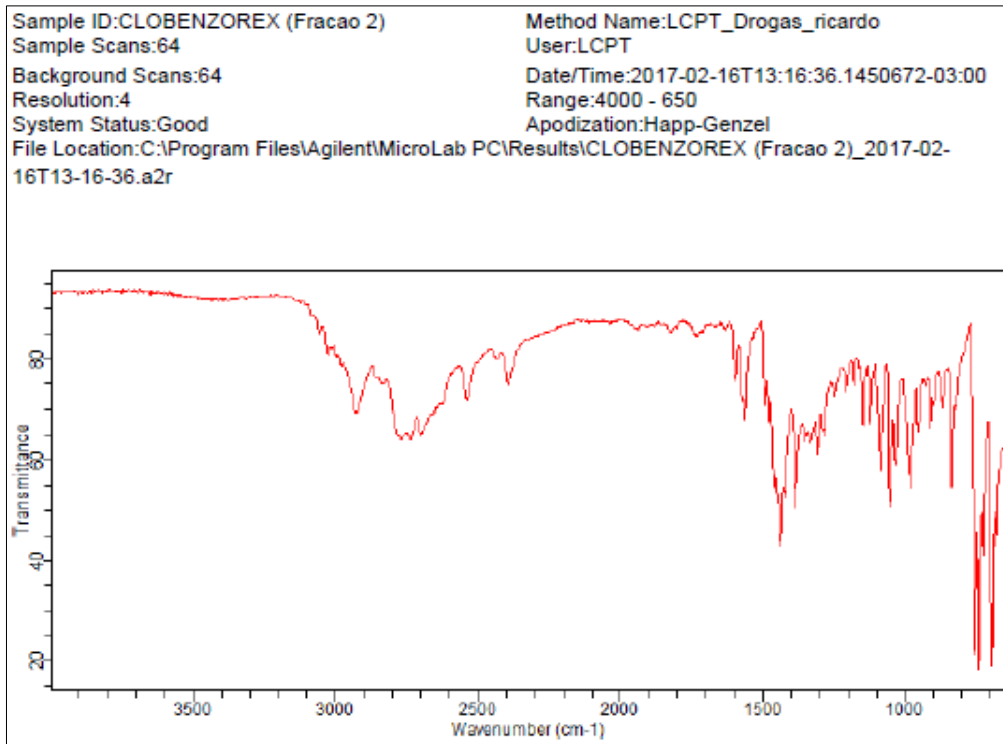


(A)

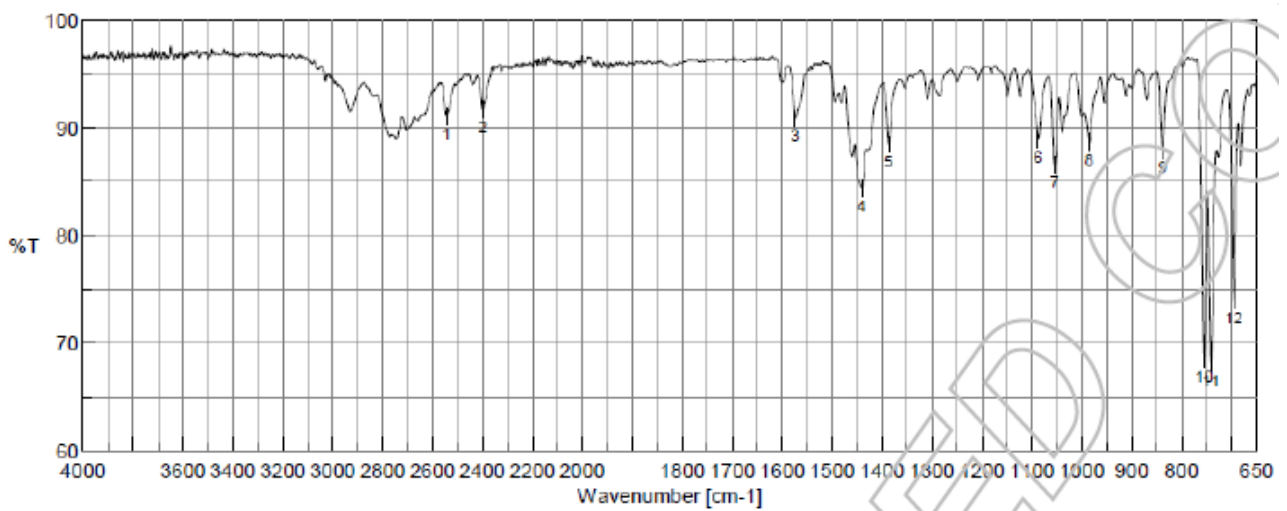


(B)

**Figura A.35** (A) Cromatograma para os cristais de clobenzorex; (B) Espectro de massas para o clobenzorex. Os íons fragmentos de maior intensidade são destacados na estrutura molecular.

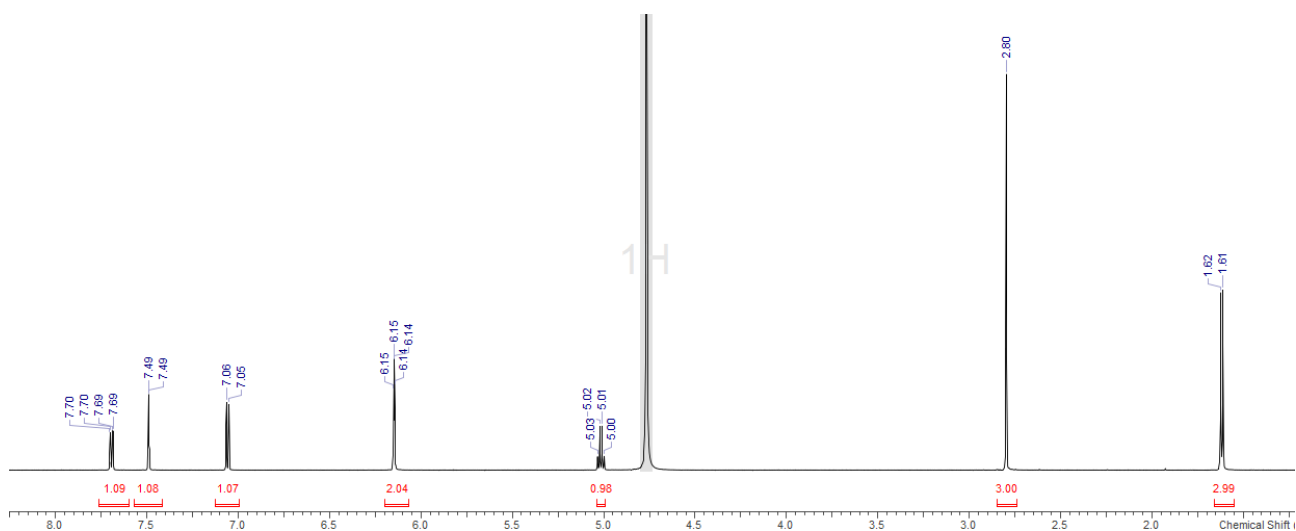


**Figura A.36.** Espectro de infravermelho obtido para cristais de clobenzorex

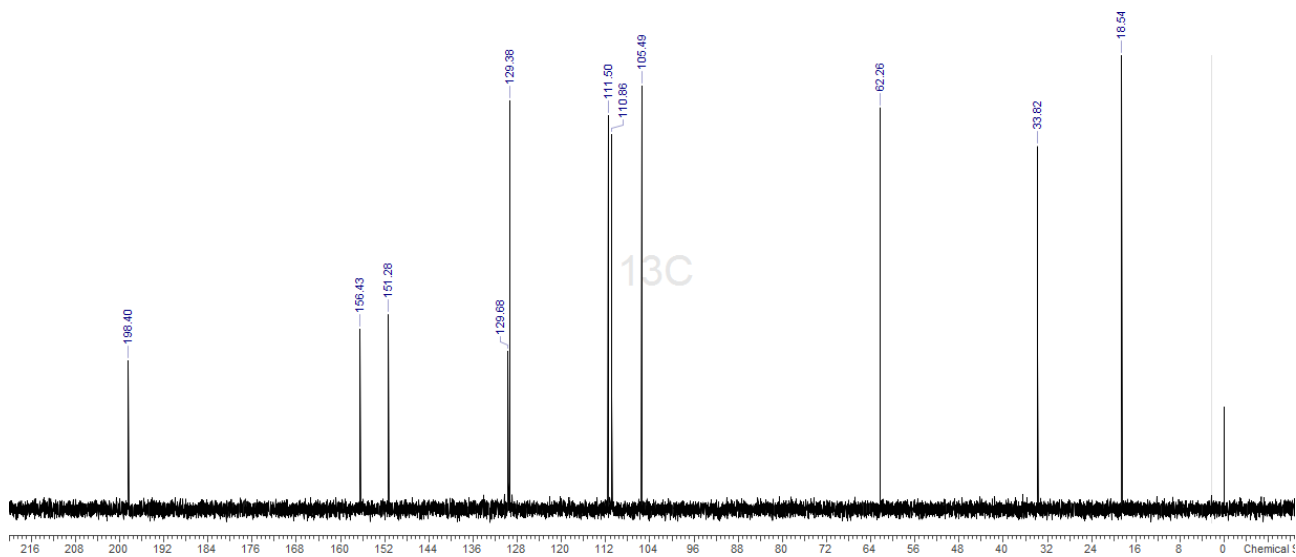


**Figura A.37.** Espectro de infravermelho de referência para o clobenzorex [169]

# METILONA

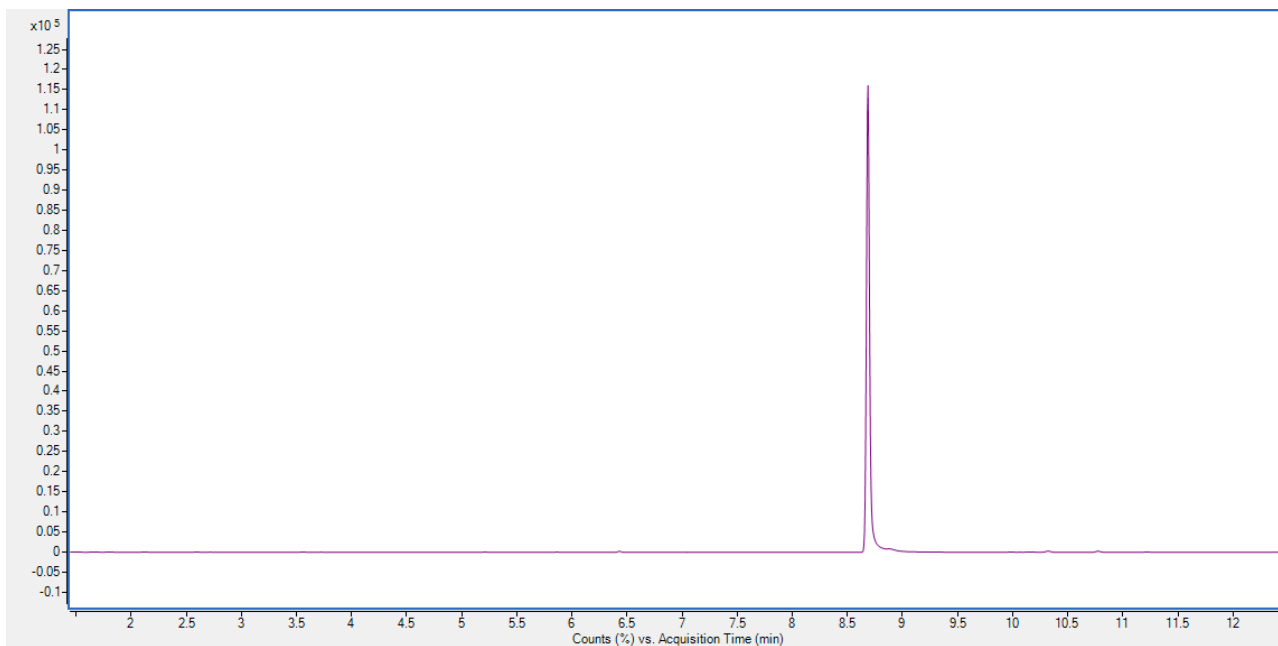


(A)

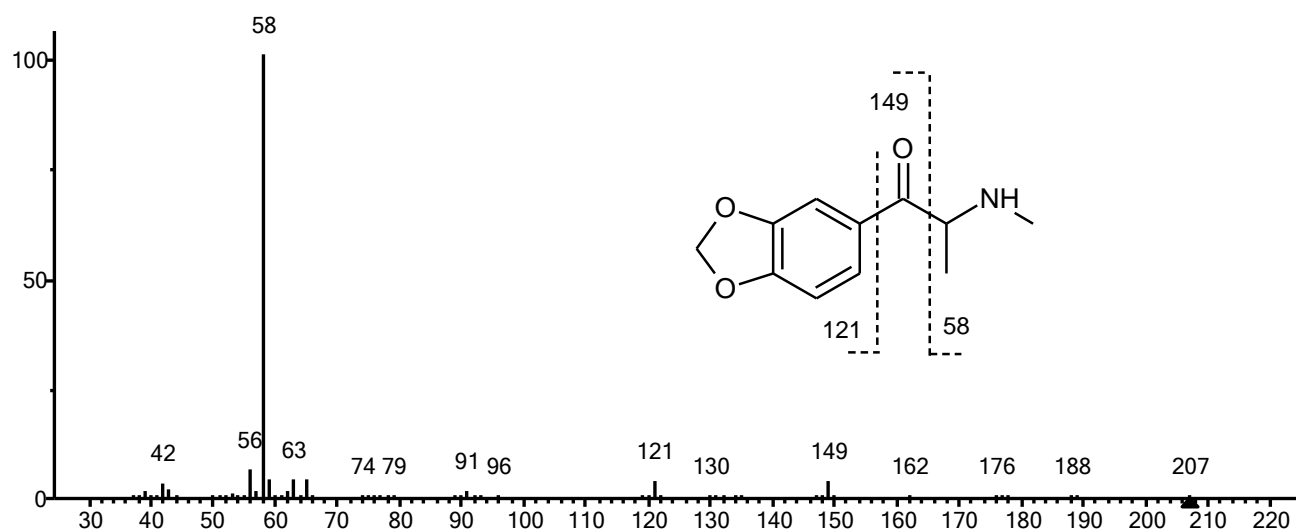


(B)

Figura A.38 Espectros de ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup>H (A) e <sup>13</sup>C (B) para metilona.

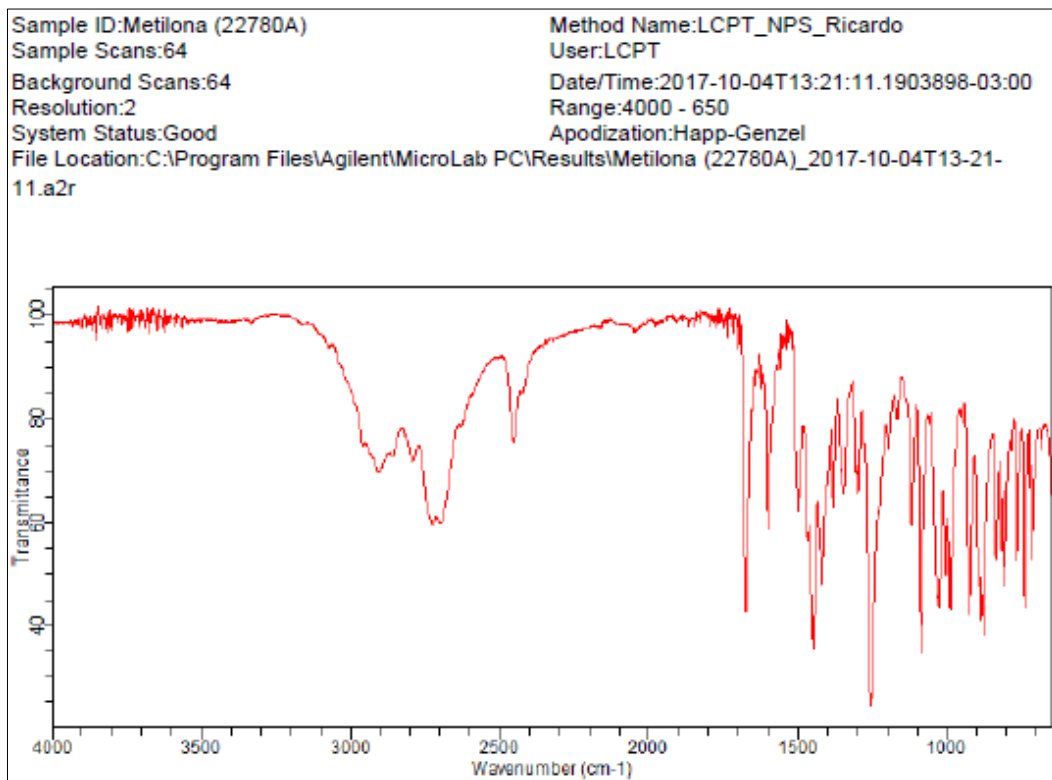


(A)

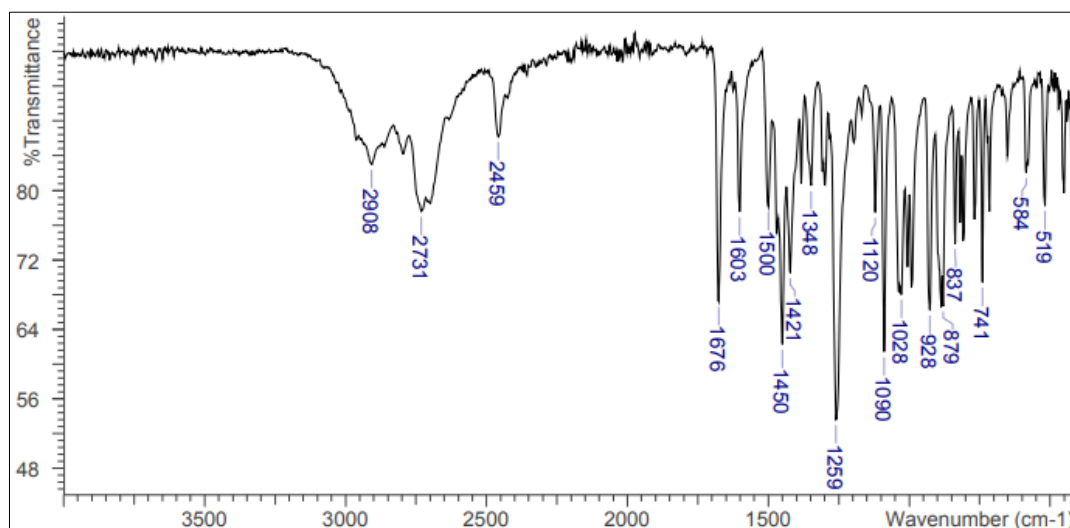


(B)

**Figura A.39** (A) Cromatograma para os cristais de metilona; (B) Espectro de massas para a metilona. Os íons fragmentos mais característicos são destacados na estrutura molecular.



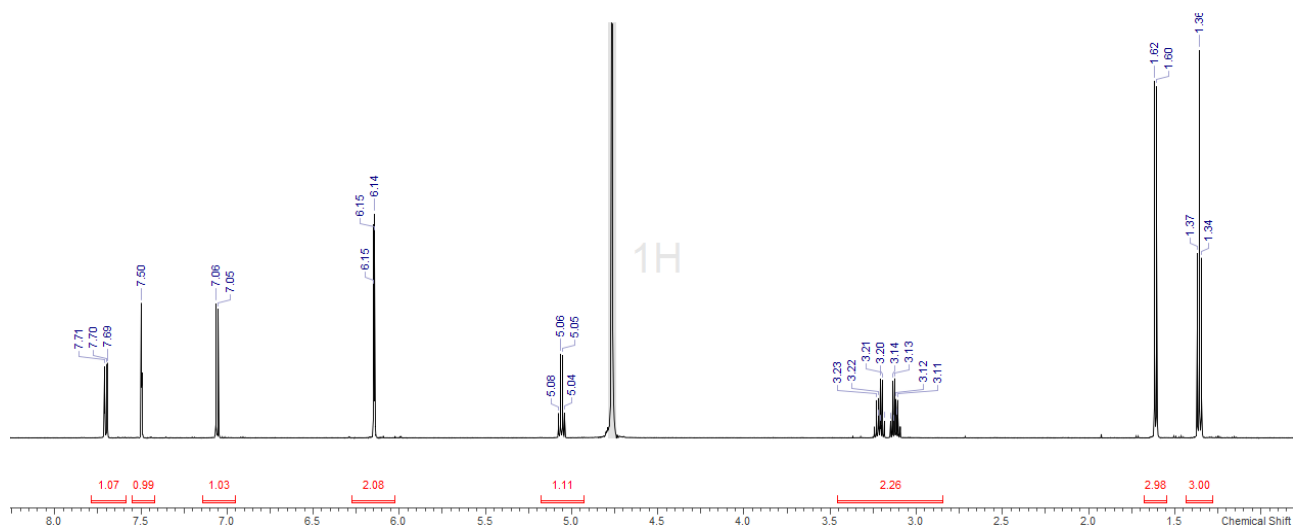
**Figura A.40.** Espectro de infravermelho obtido para cristais de metilona



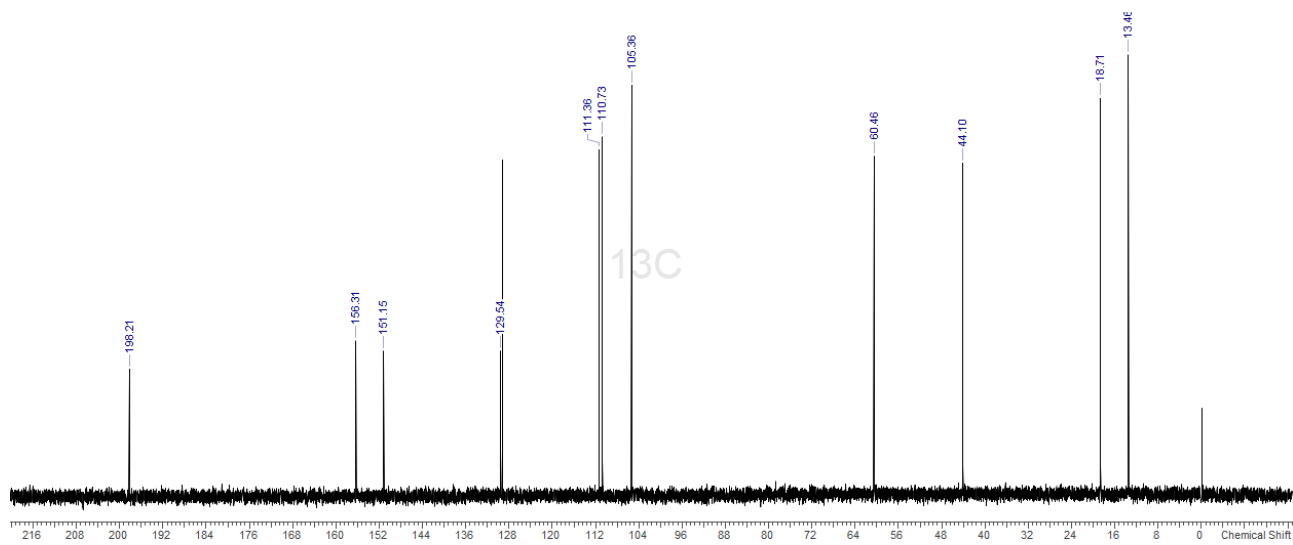
**Figura A.41.** Espectro de infravermelho de referência para a metilona [115]



# ETILONA

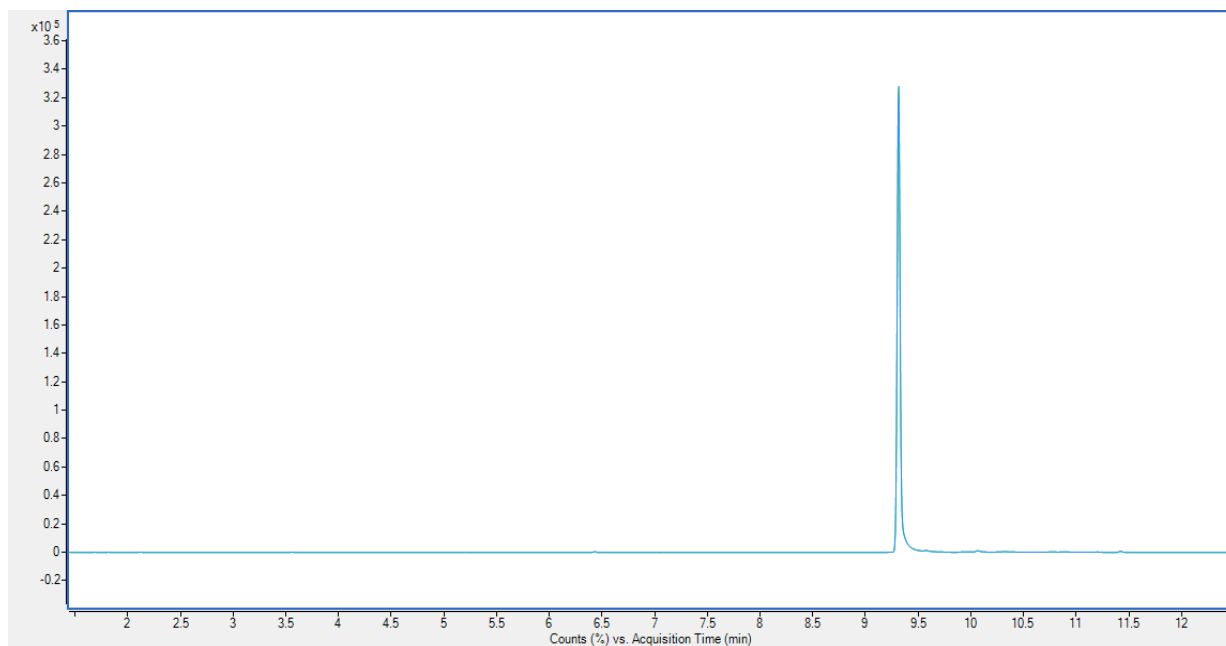


(A)

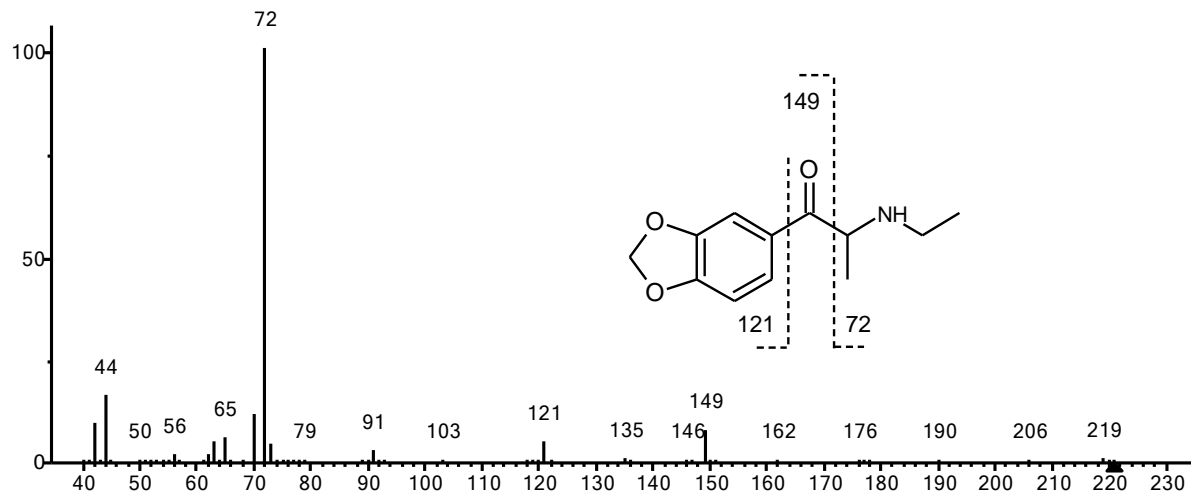


(B)

Figura A.42. Espectros de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$ -NMR (A) e  $^{13}\text{C}$ -NMR (B) para etilona.

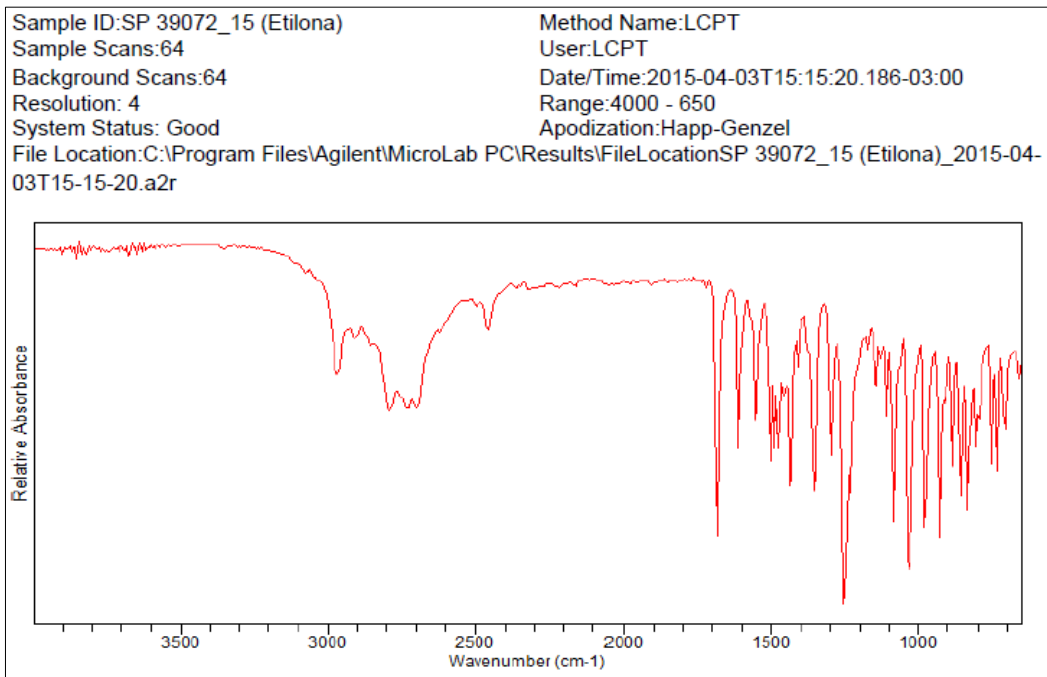


(A)

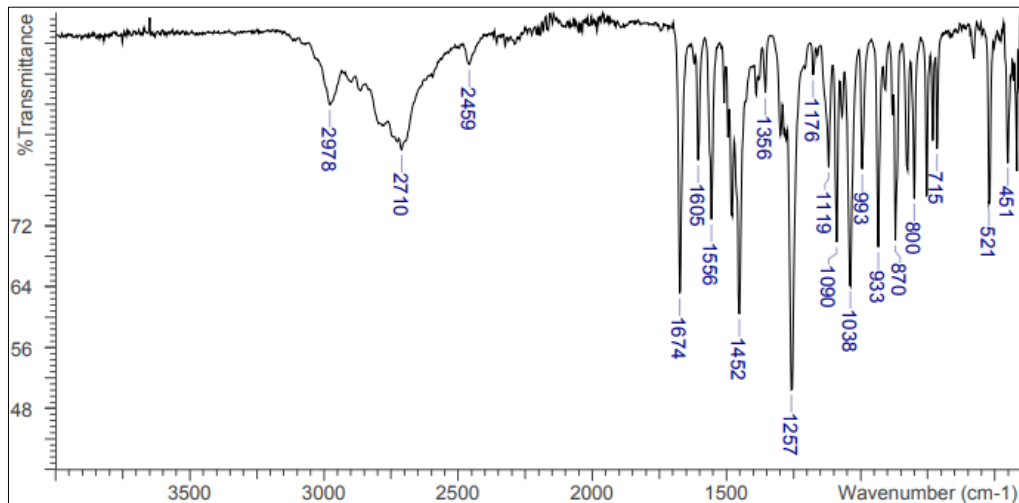


(B)

**Figura A.43** (A) Cromatograma para os cristais de etilona; (B) Espectro de massas em para a etilona. Os íons fragmentos mais característicos são destacados na estrutura molecular.

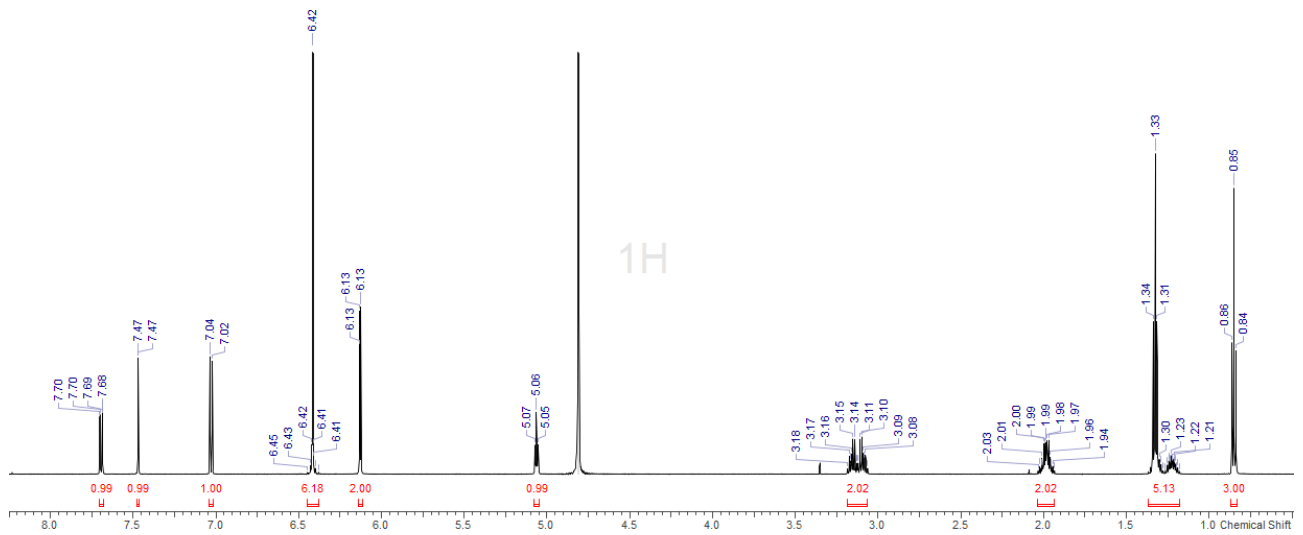


**Figura A.44** Espectro de infravermelho para cristais de etilona.

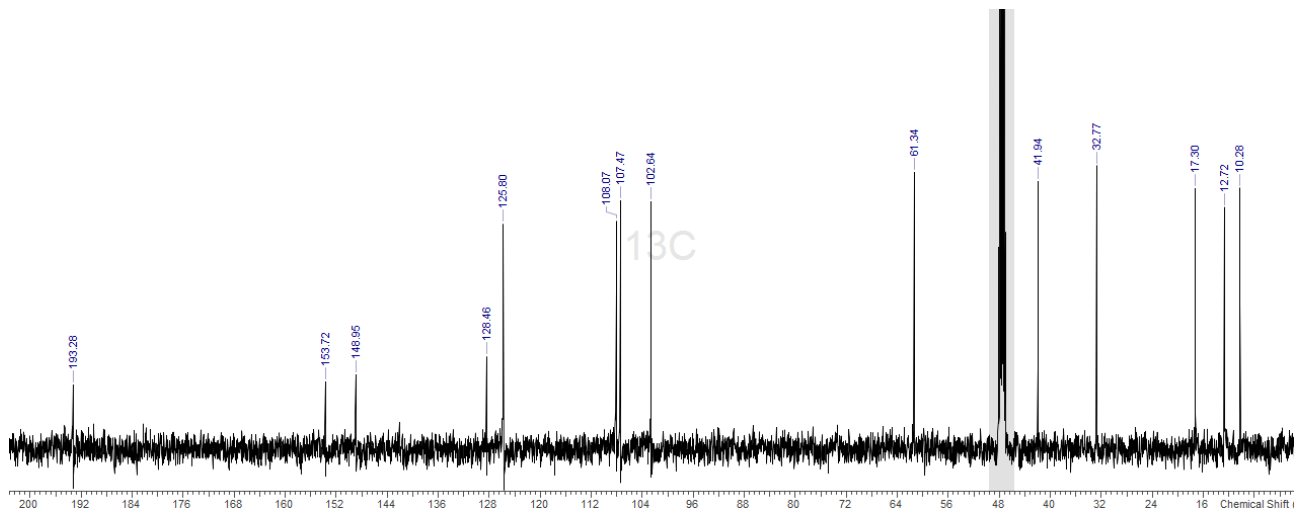


**Figura A.45.** Espectro de infravermelho de referência para a etilona [167]

# N-ETILPENTILONA

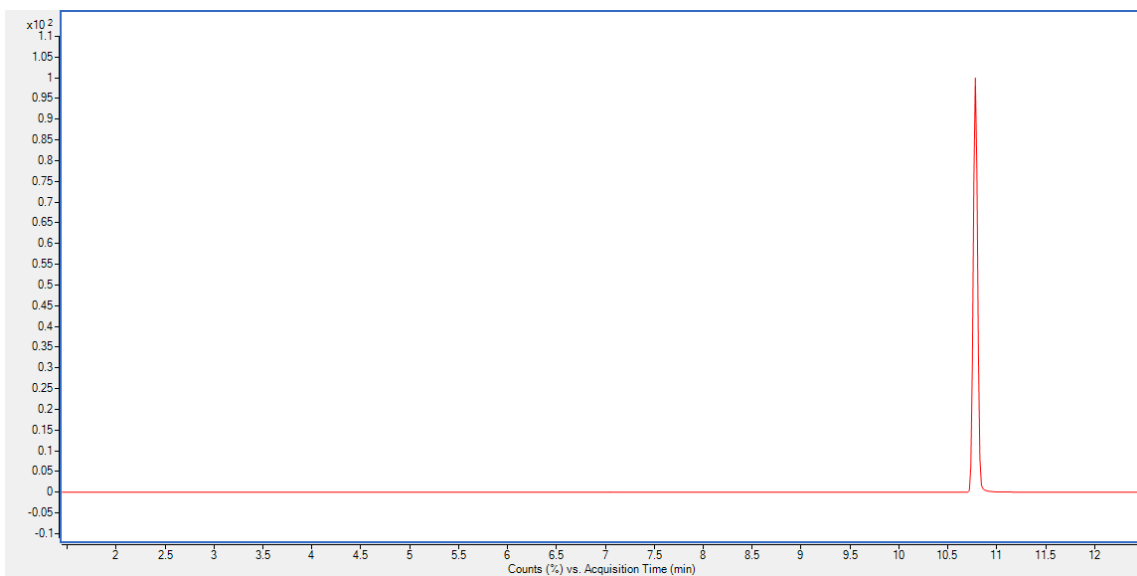


(A)

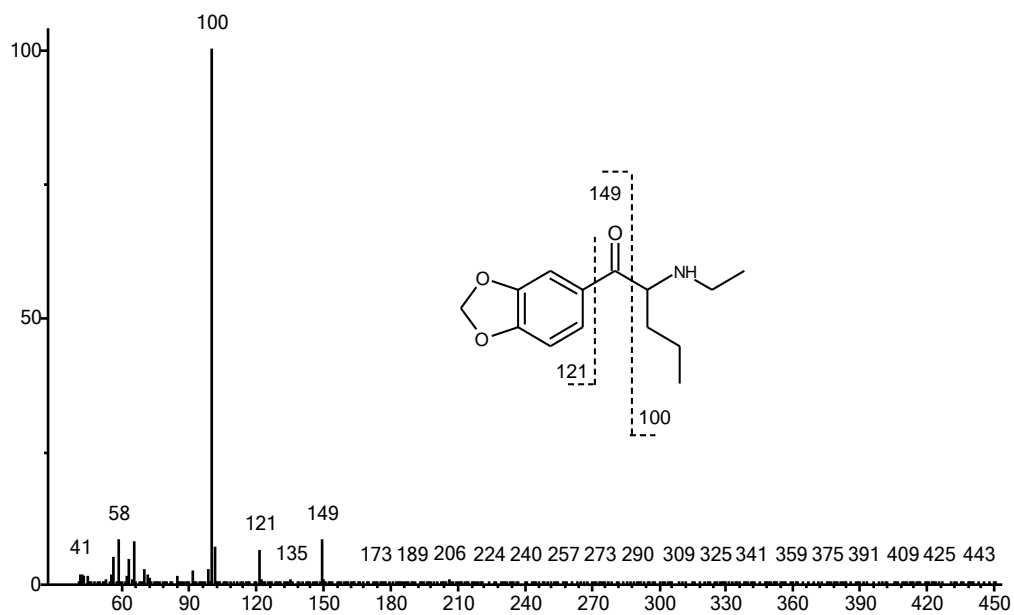


(B)

Figura A.46. Espectros de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$ -NMR (A) e  $^{13}\text{C}$ -NMR (B) para N-etilpentilona

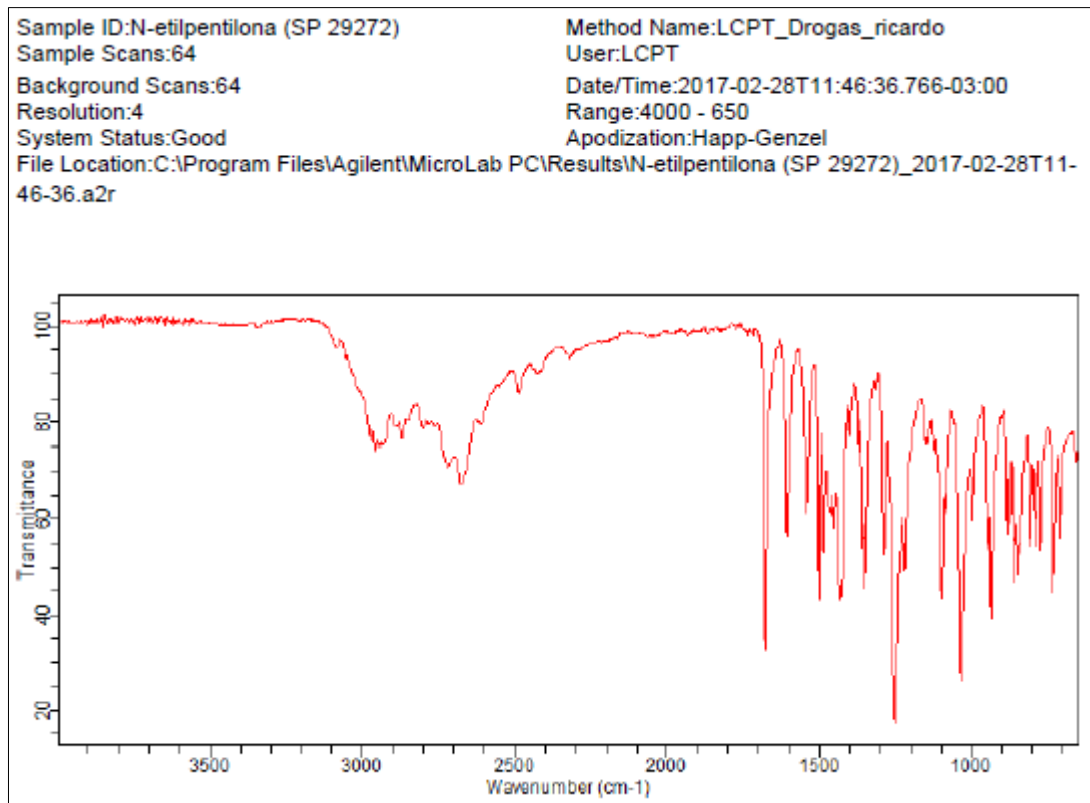


(A)

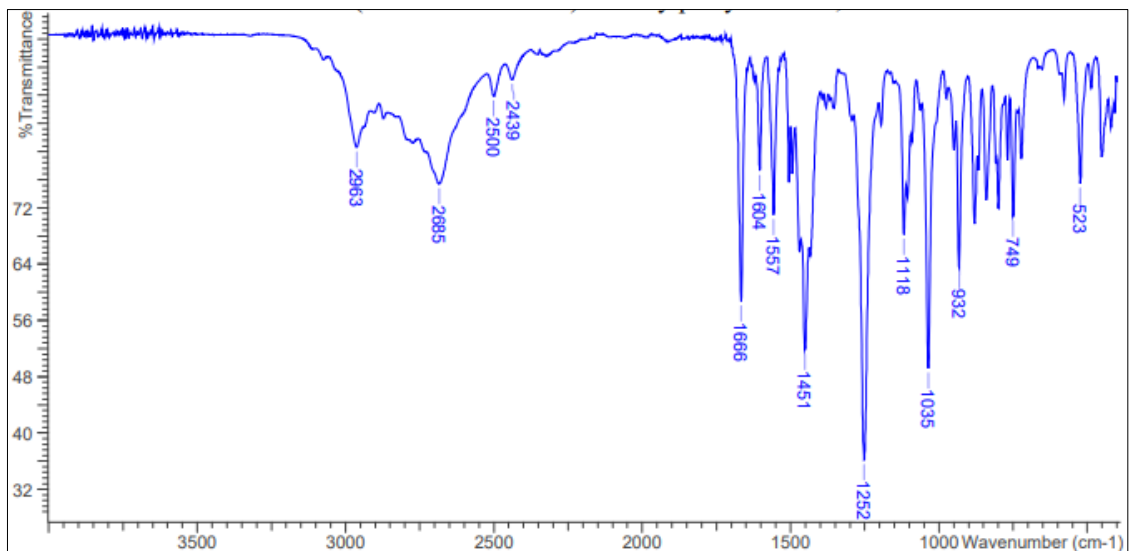


(B)

**Figura A.47** (A) Cromatograma para os cristais de N-etilpentilona; (B) Espectro de massas para a N-etilpentilona. Os íons fragmentos mais característicos são destacados na estrutura molecular.

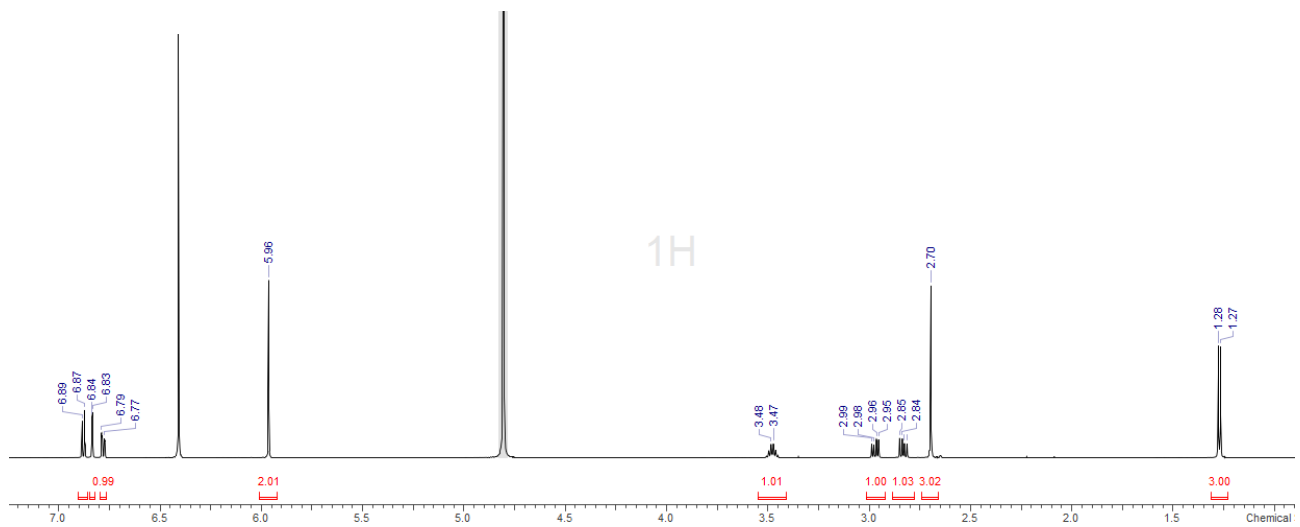


**Figura A.48** Espectro de infravermelho para cristais de N-etilpentilona.

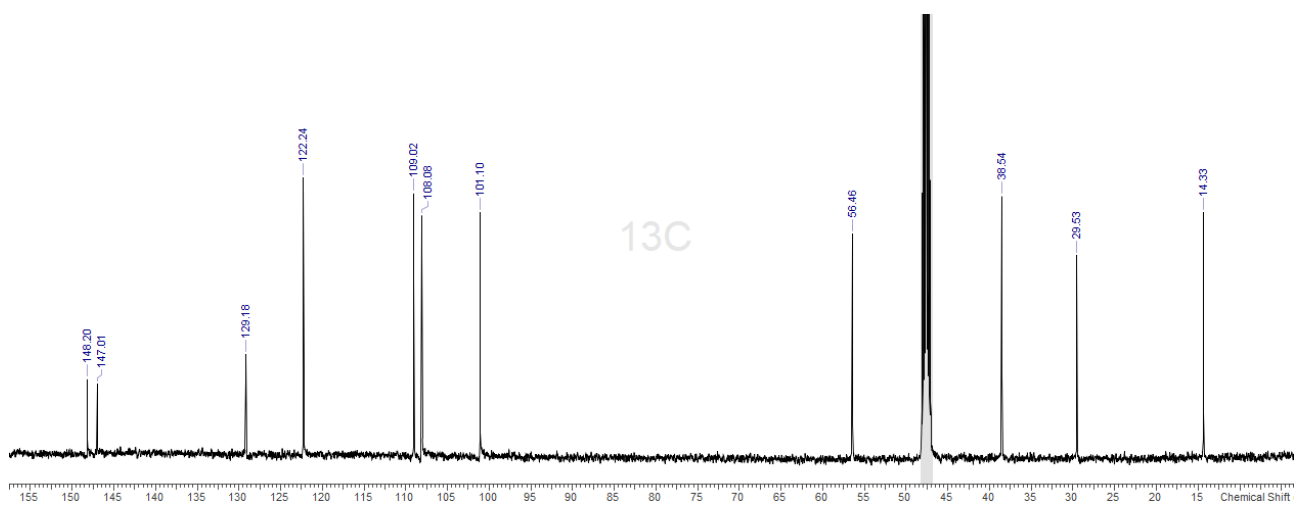


**Figura A.49.** Espectro de infravermelho de referência para a N-etilpentilona [168]

# MDMA

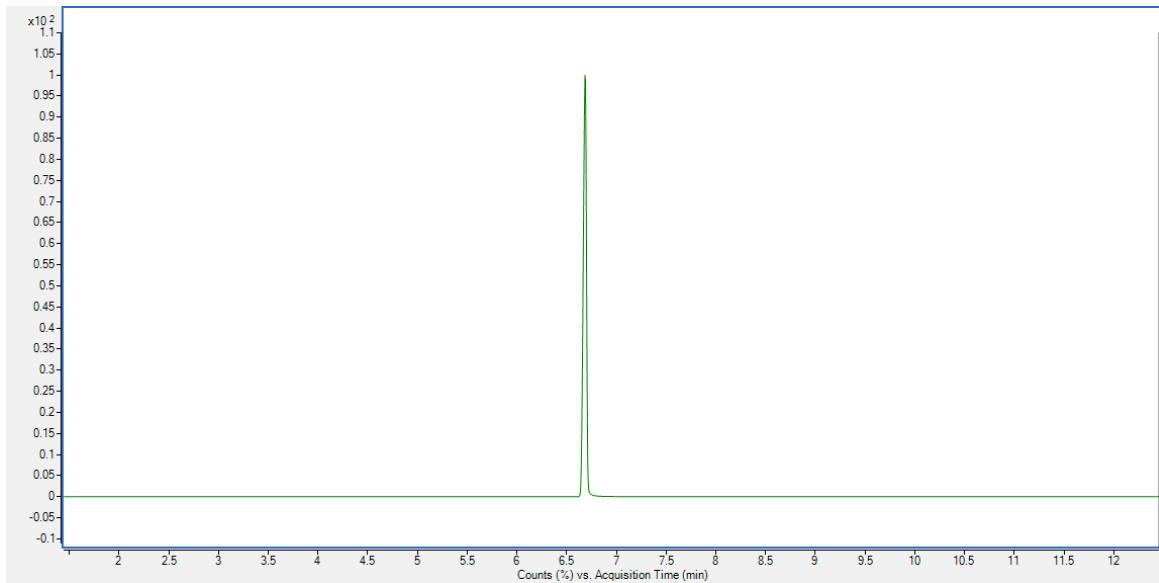


(A)

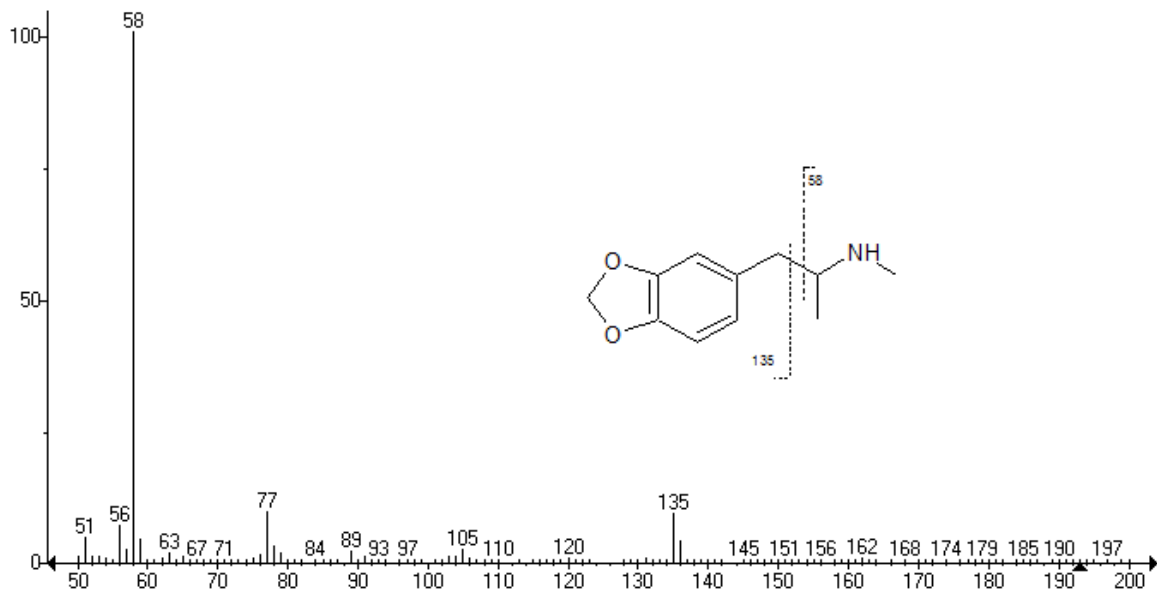


(B)

Figura A.50. Espectros de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$ -NMR (A) e  $^{13}\text{C}$ -NMR (B) para MDMA



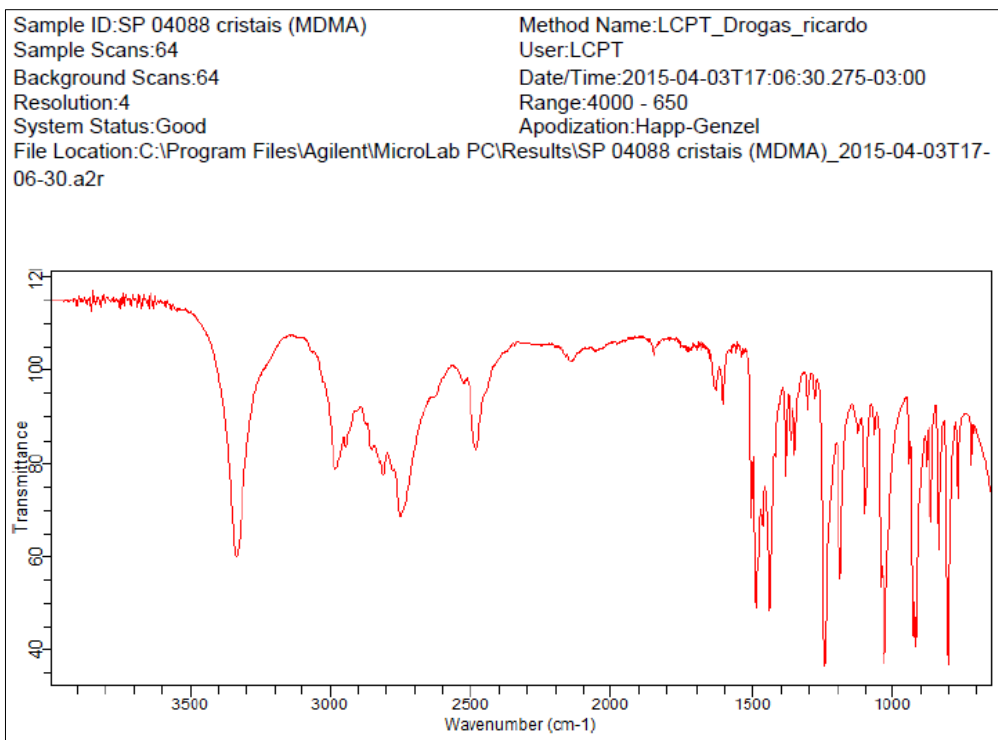
(A)



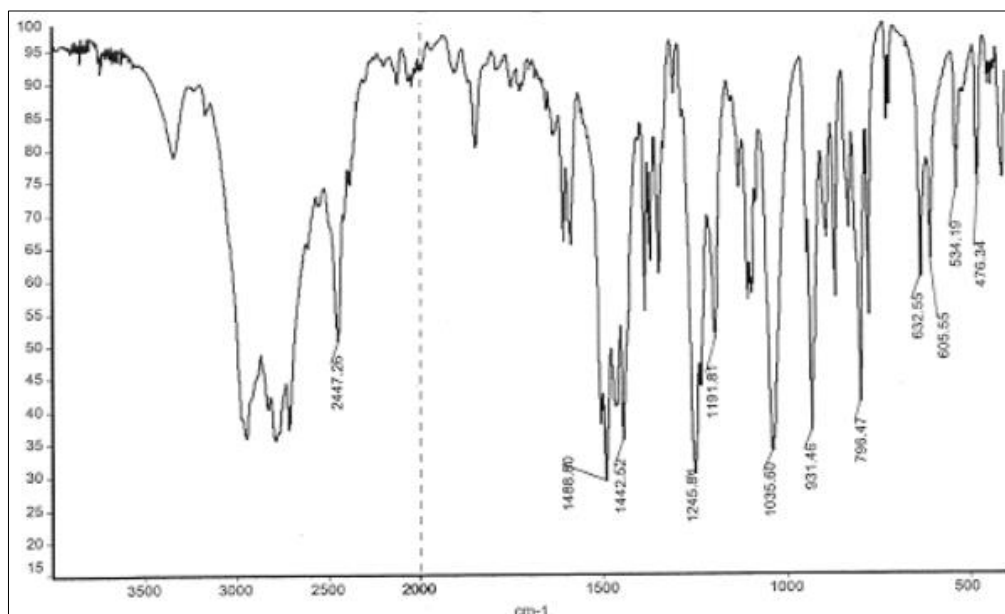
(B)

**Figura A.51** (A) Cromatograma para os cristais de MDMA; (B) Espectro de massas para o MDMA. Os íons fragmentos mais característicos são destacados na estrutura molecular.

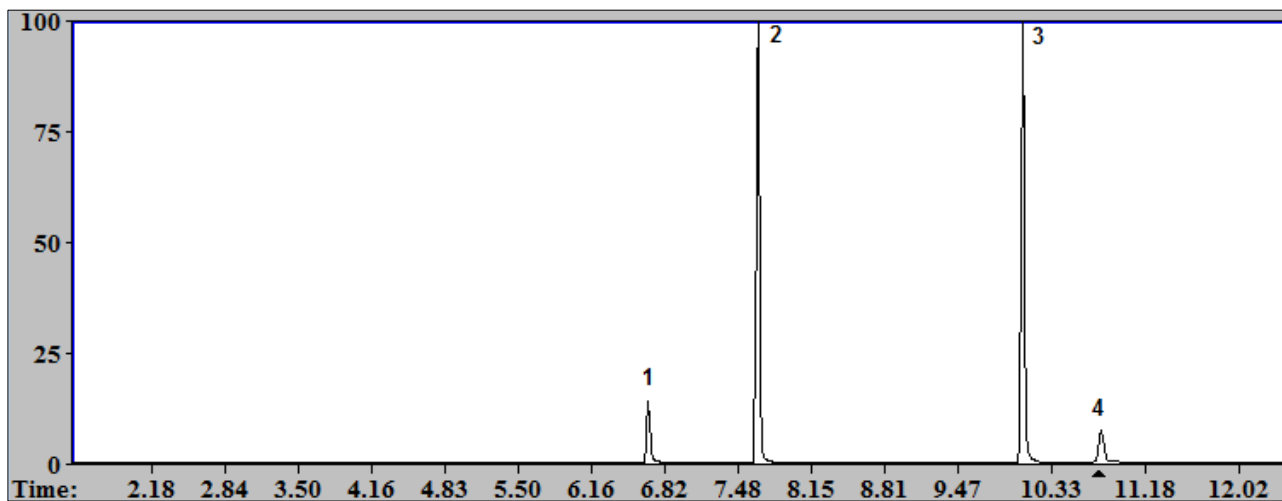




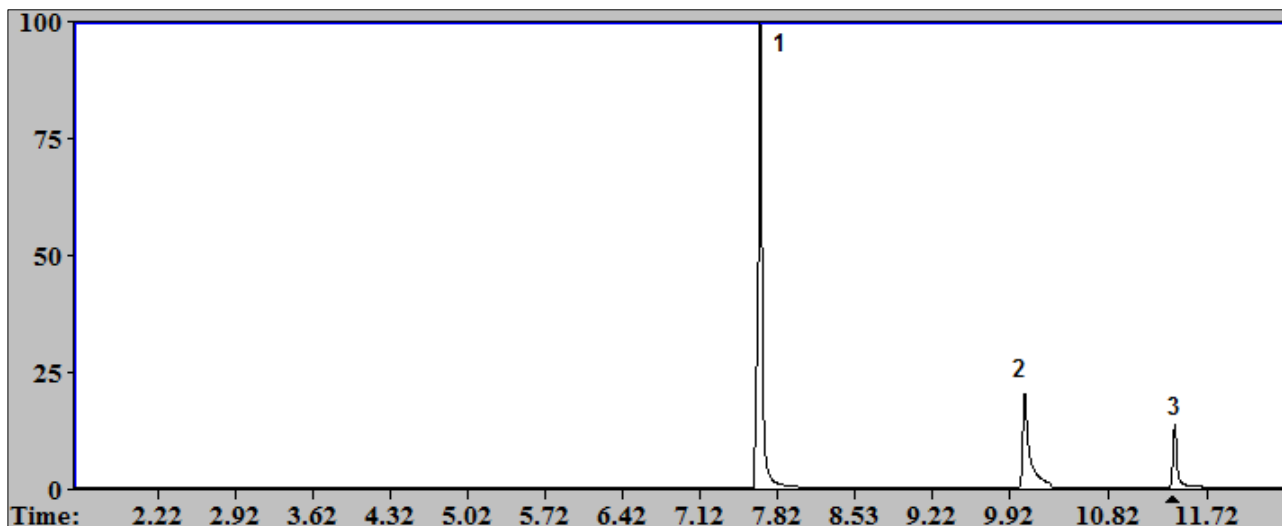
**Figura A.52** Espectro de infravermelho para cristais de MDMA.



**Figura A.53** Espectro de infravermelho de referência para o MDMA [114].














**Figura A.54** Cromatograma da amostra de comprimido de *ecstasy* SE30\_18 com as seguintes substâncias identificadas: MDMA (1), difenilamina como IS (2), cafeína (3) e N-etilpentilona (4).



























**Figura A.55** Cromatograma da amostra de comprimido de *Nobésio* VCA05 com as seguintes substâncias identificadas: Difenilamina como IS (1), cafeína (2) e clobenzorex (3).














## ANEXO II – Seção 4.3 Análise de comprimidos de ecstasy











**Tabela 1.** Resultados quantitativos para comprimidos de *ecstasy* apreendidos na Bahia e em Sergipe analisados por GC-MS



N°	Estampa	Amostra	Massa (mg)	Quantidade por comprimido (mg ± SD)									
				ANF	MET	bk-MDMA	MDEA	MDA	MDMA	bk-MDEA	NEP	CAF	Outros
1		SE03_15	193,9	-	-	-	-	-	123,4 ± 3,2	-	-	-	-
2		SE07_15	180,7	-	-	-	-	-	98,6 ± 1,1	-	-	-	-
3		SE08_15	349,2	-	-	-	-	-	-	12,0 ± 0,1	-	181,6 ± 11,1	-
4		SE01_15	357,4	-	-	-	-	-	-	14,9 ± 0,2	-	217,7 ± 3,8	-
5		SE04_15	307,8	-	-	-	-	-	-	15,9 ± 0,3	-	153,6 ± 10,5	-
6		SE05_15	295,1	-	-	-	-	-	-	13,8 ± 0,9	-	106,6 ± 11,1	-
7		SE02_15	246,5	-	-	-	-	-	158,5 ± 5,5	-	-	-	-
8		SE06_15	234,1	-	-	-	-	-	130,4 ± 2,1	-	-	-	-
9		SE09_16	259,7	-	-	-	-	-	-	-	78,0 ± 0,6	51,1 ± 2,8	-
10		SE10_16	315,2	-	-	-	-	-	-	-	87,1 ± 3,9	74,0 ± 2,9	-
11		SE15_16	273,9	-	-	-	-	-	-	-	65,5 ± 2,6	45,9 ± 0,8	-
12		SE12_16	304,2	-	-	-	-	-	188,2 ± 7,6	-	-	-	-
13		SE11_16	305,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	TEOFILINA
14		SE13_16	308,2	-	-	-	-	-	181,7 ± 9,2	-	-	-	-
15		SE16_16	307,1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	TEOFILINA
16		SE14_16	316,7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	TEOFILINA
17		SE30_18	283,5	-	-	-	-	-	55,9 ± 1,9	-	11,3 ± 0,1	78,0 ± 3,1	-
18		SE17_17	255,4	-	-	-	-	-	55,0 ± 0,5	-	11,9 ± 0,2	70,6 ± 1,7	-

19		SE18_17	177,1	-	-	-	-	-	126,3 ± 2,1	-	-	-	-
20		SE31_18	179,2	-	-	-	-	-	106,5 ± 4,9	-	-	-	-
21		SE19_17	210,1	-	-	-	-	-	29,5 ± 18,3	-	-	-	-
22		SE23_17	223,6	-	-	-	-	-	42,2 ± 0,9	-	-	-	-
23		SE20_17	247,1	-	-	-	-	-	27,5 ± 1,0	-	-	-	-
24		SE32_18	274,0	-	-	-	-	-	44,1 ± 2,3	-	-	-	-
25		SE21_17	453,7	-	-	-	-	-	118,5 ± 1,3	-	-	-	-
26		SE22_17	475,9	-	-	-	-	57,6 ± 2,6	-	-	-	-	-
27		SE24_17	109,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2C-B
28		SE25_17	113,4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2C-B
29		SE26_17	120,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2C-B
30		SE27_17	119,4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2C-B
31		SE28_18	242,5	-	-	-	-	-	30,0 ± 1,7	-	-	26,6 ± 2,6	-
32		SE29_18	225,1	-	-	-	-	-	24,7 ± 0,9	-	-	25,6 ± 2,5	-
33		SE33_19	424,2	-	-	-	-	-	187,1 ± 8,9	-	-	-	-
34		SE34_19	239,4	-	-	-	-	-	89,5 ± 1,1	-	-	32,5 ± 1,9	-
35		SE35_19	286,4	-	-	-	-	-	145,4 ± 11,1	-	-	-	-
36		SE36_19	290,7	-	-	-	-	-	163,7 ± 11,6	-	-	-	-
37		SE37_19	364,8	-	-	-	-	-	77,7 ± 1,1	-	-	-	-
38		SE38_19	370,1	-	-	-	-	-	76,6 ± 1,5	-	-	-	-
39		SE39_19	325,8	-	-	-	-	78,1 ± 5,1	-	-	-	-	-

40		SE40_19	327,5	-	-	-	-	84,7 ± 3,3	-	-	-	-	-
41		BA01_14	336,4	-	-	-	-	41,1 ± 3,0	-	-	-	-	-
42		BA02_15	199,7	-	-	-	-	-	67,1 ± 0,2	-	-	-	-
43		BA03_15	256,9	-	-	-	-	-	-	6,4 ± 0,1	-	-	-
44		BA04_15	303,9	20,9 ± 0,1	-	-	-	-	-	-	-	39,8 ± 0,6	-
45		BA05_15	231,4	-	-	-	-	27,2 ± 0,7	-	-	-	-	-
46		BA06_15	231,6	-	-	-	-	27,5 ± 3,1	-	-	-	-	-
47		BA07_15	233,2	-	-	-	-	29,6 ± 0,1	-	-	-	-	-
48		BA08_15	223,7	-	-	-	-	30,8 ± 0,4	-	-	-	-	-
49		BA09_15	248,2	-	-	-	-	-	48,7 ± 0,7	-	-	-	-
50		BA10_15	259,1	-	-	-	-	-	70,6 ± 0,5	-	-	-	-
51		BA11_15	246,1	-	-	-	-	-	58,8 ± 1,8	-	-	-	-
52		BA12_16	239,0	-	-	-	-	-	73,9 ± 3,1	-	-	-	-
53		BA13_16	244,0	-	-	-	-	-	77,1 ± 1,8	-	-	-	-
54		BA14_16	259,0	-	-	-	-	-	73,9 ± 3,1	-	-	-	-
55		BA15_16	301,0	-	-	-	-	-	-	31,9 ± 0,8	-	-	-
56		BA16_16	752,8	-	-	-	-	-	182,1 ± 1,1	-	-	-	-
57		BA17_16	449,5	-	-	-	-	-	109,4 ± 1,2	-	-	-	-

58		BA18_16	233,6	-	-	-	-	-	100,9 ± 3,7	-	-	-	-
59		BA19_16	241,0	-	-	-	-	-	76,6 ± 1,6	-	-	-	-
60		BA20_16	215,0	-	-	-	-	-	72,6 ± 1,5	-	-	-	-
61		BA21_16	196,3	-	-	-	-	-	53,7 ± 5,7	-	-	-	-
62		BA22_16	359,3	-	-	-	-	-	97,1 ± 3,3	-	-	-	-
63		BA23_16	360,7	-	-	-	-	-	-	-	15,07 ± 0,4	-	-
64		BA24_16	289,9	-	-	-	-	-	-	19,0 ± 0,5	-	-	-
65		BA25_16	295,9	-	-	-	-	-	-	20,9 ± 0,9	-	-	-
66		BA26_16	280,2	-	-	-	-	-	-	22,2 ± 0,9	-	-	-
67		BA27_16	267,3	-	-	-	-	-	-	21,2 ± 0,9	-	-	-
68		BA28_16	412,3	-	-	-	-	31,2 ± 0,9	-	-	-	-	-
69		BA29_16	422,1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	DIBUTILONA
70		BA30_16	195,9	16,8 ± 0,2	-	-	-	-	-	-	-	78,3 ± 0,5	-
71		BA31_16	288,7	-	-	-	-	-	-	7,6 ± 0,5	-	22,5 ± 0,3	-
72		BA32_16	242,7	-	-	-	-	-	-	6,3 ± 0,1	-	18,9 ± 0,3	-
73		BA33_16	238,4	-	-	-	10,7 ± 0,2	-	55,7 ± 1,6	-	-	6,3 ± 0,1	-
74		BA34_16	240,4	-	-	-	9,7 ± 0,1	-	49,2 ± 1,1	-	-	5,4 ± 0,1	-
75		BA35_17	221,4	-	-	-	-	-	21,2 ± 0,2	-	-	18,1 ± 0,9	-
76		BA36_17	239,1	-	-	-	-	-	22,2 ± 0,2	-	-	19,0 ± 0,1	-
77		BA37_17	247,8	-	-	11,7 ± 0,1	-	-	72,9 ± 0,8	-	8,5 ± 0,05	-	-

78		BA38_17	245,6	-	-	9,7 ± 0,1	-	-	70,5 ± 0,6	-	7,7 ± 0,02	-	-
79		BA40_17	191,9	-	24,5 ± 1,9	-	-	-	-	-	-	-	-
80		BA41_17	285,9	-	-	-	-	-	56,2 ± 3,1	-	-	11,4 ± 0,2	-
81		BA42_17	269,8	-	-	-	-	-	23,6 ± 1,1	-	-	-	-
82		BA39_17	240,3	-	-	-	-	-	22,5 ± 1,4	-	11,6 ± 0,6	51,2 ± 3,1	-
83		BA43_17	268,5	-	-	-	-	-	23,0 ± 0,4	-	12,6 ± 0,2	62,0 ± 2,3	-
84		BA44_17	323,0	-	-	-	-	29,0 ± 0,2	-	-	-	64,4 ± 0,6	-
85		BA45_17	339,4	-	-	-	-	24,2 ± 0,3	-	-	-	55,1 ± 0,2	-
86		BA46_17	266,7	-	-	-	-	-	37,9 ± 1,8	-	-	13,6 ± 0,2	-
87		BA47_17	302,6	-	-	-	-	-	38,1 ± 0,9	-	-	13,8 ± 0,2	-
88		BA48_17	381,3	-	-	-	-	-	61,7 ± 1,1	-	-	18,8 ± 0,2	-
89		BA49_17	326,3	-	-	-	-	-	60,4 ± 1,8	-	-	18,0 ± 0,5	-
90		BA50_18	336,4	-	-	-	-	-	58,7 ± 1,7	-	-	17,3 ± 0,3	-
91		BA51_18	300,5	-	-	-	-	-	39,3 ± 0,8	-	-	13,2 ± 0,1	-
92		BA52_18	302,5	-	-	-	-	-	38,2 ± 2,3	-	-	12,7 ± 0,3	-
93		BA53_18	264,0	-	-	-	-	-	35,8 ± 0,9	-	-	12,2 ± 0,2	-
94			BA54_19	311,6	-	-	-	-	-	45,5 ± 0,6	-	-	15,1 ± 1,1
95	BA55_19		306,6	-	-	-	-	-	40,1 ± 0,8	-	-	13,5 ± 0,1	-
96		BA56_19	387,4	-	-	-	-	-	-	-	12,0 ± 0,1	-	-
97		BA57_19	333,8	-	-	-	-	-	67,9 ± 6,5	-	-	-	-
98		BA58_19	376,3	-	-	-	-	-	86,8 ± 1,3	-	-	-	-
99		BA59_19	348,7	-	-	-	-	-	66,2 ± 0,8	-	-	-	-

100		BA60_19	364,1	-	-	-	-	$35,5 \pm 0,9$	-	-	-	-	-
101		BA61_19	403,1	-	-	-	-	$33,7 \pm 0,2$	-	-	-	-	-



## ANEXO III – Atividades acadêmicas

### I. Trabalhos apresentados em eventos e congressos

1. CUNHA, R.L.; OLIVEIRA, C. S. L. ; MALDANER, A. O. ; OLIVEIRA, A. L. ; PEREIRA, P. A. P. . Characterization of methylone, ethylone, N-ethylpentylone, ketamine and clobenzorex in crystal samples seized in northeast Brazil: evaluation of a possible use as reference materials in forensic analysis. In: InterForensics - Conferência Internacional de Ciências Forenses, 2019, São Paulo

2. CUNHA, R.L.; BRITO, M. C. S. R. ; SILVA, A. A. ; PEREIRA, P. A. P. . A fast and simple method for analysis of amphetamine-type stimulants and synthetic cathinones in whole blood using protein precipitation and LC-MS/MS: a rape case report. In: 15th Latin American Regional Meeting of The International Association of Forensic Toxicologists - TIAFT, 2019, Águas de Lindóia. São Paulo: SBTtox, 2019. v. I. p. 167-167.

3. RODRIGUES, T. B.; MORAIS, D. R. ; GIANVECCHIO, V. A. P. ; AQUINO, E. M. CUNHA, R.L. ; COSTA, J. L. Development and validation of a method for quantification of 28 psychotropic drugs in post mortem blood samples by modified micro-QuEChERS and LC-MS/MS. In: 15th Latin American Regional Meeting of The International Association of Forensic Toxicologists - TIAFT, 2019, Águas de Lindóia. 2019. v. I. p. 229-229.

4. COSTA, J. L. ; CUNHA, K. F. ; LANARO, R. ; CUNHA, R.L. ; WALTHER, D.; BAUMANN, M. H. Analytical quantification, intoxication case series and pharmacological mechanism of action for N-ethylpentylone. In: 56th Annual Meeting of The International Association of Forensic Toxicologist, 2018, Ghent. 56th Annual Meeting of The International Association of Forensic Toxicologists. Ghent: Universiteit Gent, 2018. v. 01. p. 122-123

## **II. Participação em eventos e congressos**

- 1. 15th Latin American Regional Meeting of TIAFT / XXI Brazilian Congress of Toxicology - An Overview of Forensic Toxicology Laboratories in Brazil. 2019**
- 2. II Simpósio Nacional sobre Novas Substâncias Psicoativas: aspectos regulatórios e forenses. 2019**
- 3. InterForensics 2019 - Conferência Internacional de Ciências Forenses. 2019**
- 4. I Workshop sobre Drogas de Abuso - Faculdade de Ciências Farmacêuticas da UNICAMP. 2017.**
- 5. XIX Congresso Brasileiro de Toxicologia / 9th Congress of Toxicology in Developing Countries. 2015**
- 6. 4º Encontro Nacional de Química Forense - ENQFor / 1º Encontro da Sociedade Brasileira de Ciências Forenses. 2014**

Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Microchemical Journal

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/microc](https://www.elsevier.com/locate/microc)

## Fast determination of amphetamine-type stimulants and synthetic cathinones in whole blood samples using protein precipitation and LC-MS/MS

Ricardo Leal Cunha<sup>a,b</sup>, Celinalva da Silva Lima Oliveira<sup>c</sup>, Aline Lima de Oliveira<sup>d</sup>, Adriano Otávio Maldaner<sup>e</sup>, Pedro Afonso P. Pereira<sup>a,f,g,\*</sup>

<sup>a</sup> Instituto de Química, Universidade Federal da Bahia, Salvador - BA, Brazil

<sup>b</sup> Laboratório de Toxicologia Forense, Instituto de Análises e Pesquisas Forenses, Aracaju - SE, Brazil

<sup>c</sup> Departamento de Polícia Técnica da Bahia, Salvador - BA, Brazil

<sup>d</sup> Instituto de Química, Universidade de Brasília, Brasília - DF, Brazil

<sup>e</sup> Instituto Nacional de Criminalística, Polícia Federal, Brasília - DF, Brazil

<sup>f</sup> Centro Interdisciplinar de Energia e Ambiente (CIEnAm), Universidade Federal da Bahia, Salvador - BA, Brazil

<sup>g</sup> INCT E&A - Universidade Federal da Bahia, Salvador - BA, Brazil

### ARTICLE INFO

#### Keywords:

Amphetamine-type stimulants  
Synthetic cathinones  
Whole blood  
LC-MS/MS

### ABSTRACT

Stimulants are a class of drugs of abuse that act on the central nervous system (CNS) and increase alertness and behavioral excitation. After cannabis, stimulants are the most commonly drug class used globally and accounted for 50 million users in 2018, according to the World Drug Report 2019 published by United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). Amphetamine-type stimulants and synthetic cathinones are the two main classes of synthetic drugs seized in northeast Brazil in recent years. The use of these substances is increasing in popular festivals and raves parties but is also being used in cases of drug-facilitated sexual assault, by truck drivers and others occurrences. The aim of this work was to develop and validate a fast and simple method using protein precipitation extraction and liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) to analyze, in a total run time of 7.5 min, eight amphetamine-type stimulants and three synthetic cathinones in whole blood samples. The method has shown LOD ranging from 0.5 to 1.7 ng mL<sup>-1</sup> and LOQ of 5 ng mL<sup>-1</sup> for all the analytes, besides good linearity, precision and accuracy, with no carryover effect observed, while recoveries ranged between 60.2% and 86.2%. The method was applied in the analysis of fifty whole blood samples, collected in cases reported as use of illegal drugs, and is now being implemented for using in routine protocol in the Forensic Toxicology Laboratory of the State of Sergipe, especially considering it proved to be very useful in the investigation of cases of fatal traffic accidents, which is the main demand of forensic toxicology laboratories in Brazil, besides it is possible to increase the number of the analytes which could be included, since new cathinones have appeared frequently on the illicit market.

### 1. Introduction

The illicit market for synthetic drugs is characterized by a wide variety of psychoactive substances of different chemical and pharmacological classes, such as amphetamine-type stimulants (ATS) and the so-called new psychoactive substances (NPS), which have frequently emerged in this market in the last twenty years [1–3]. The expression “New Psychoactive Substances” refers to those substances used as drugs of abuse, in their pure form or in a mixture of several substances; such

substances are not controlled either by the 1961 Single Drug Convention or the 1971 Psychotropic Substances Convention, both from the United Nations, and represent a growing threat to the public health. In this context, the expression “new” does not necessarily refer to new compounds, but to those substances that have recently become available for this kind of consumption [4,5]. The amphetamine-type stimulants (ATS) and the synthetic cathinones are two classes of synthetic drugs widely consumed, mainly because of the stimulating effects on the CNS experienced by their users. The generic term ATS is commonly used to refer

\* Corresponding author at: Instituto de Química, Universidade Federal da Bahia, Salvador - BA, Brazil.  
E-mail address: [pedroapp@ufba.br](mailto:pedroapp@ufba.br) (P.A. P. Pereira).

<https://doi.org/10.1016/j.microc.2020.105895>

Received 17 September 2020; Received in revised form 18 December 2020; Accepted 21 December 2020

Available online 25 December 2020

0026-265X/© 2020 Elsevier B.V. All rights reserved.