

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**O que são Designer Drugs? Explorando a sua Composição
Química por Espectrometria de Massas**

Jade Barbosa Kill

Dissertação de Mestrado em Química

**Vitória
2016**

Jade Barbosa Kill

**O que são Designer Drugs? Explorando a sua Composição Química
por Espectrometria de Massas**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química do Centro de Ciências Exatas da Universidade Federal do Espírito Santo como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Química, na área de Química Forense.

Orientador: Prof. Dr. Wanderson Romão

**VITÓRIA
2016**

O que são Designer Drugs? Explorando a sua Composição
Química por Espectrometria de Massas

Jade Barbosa Kill

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Química da
Universidade Federal do Espírito Santo como requisito parcial para a obtenção
do grau de Mestre em Química.

Aprovada em 18/11/2016 por:

Prof. Dr. Wanderson Romão
Universidade Federal do Espírito Santo
Orientador

Prof. Dr. Ricardo Machado Kuster
Universidade Federal do Espírito Santo

Prof. Dr. Hildegardo Seibert França
Instituto Federal do Espírito Santo

Aos meus pais Paulo e Cláudia e à minha irmã Monique, por todo amor e confiança!

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus pela vida e por todas oportunidades que ela me oferece, pela força e vontade de ultrapassar os obstáculos que já encontrei.

Aos meus pais, Paulo e Cláudia, por todo apoio e incentivo durante esta jornada, pela compreensão da minha ausência devido à minha dedicação com o mestrado. Pelo amor, conforto, ajuda, educação e por sempre acreditarem em mim! Agradeço também à minha irmã Monique e ao meu cunhado Cícero pelo incentivo ao meu crescimento profissional.

À minha família Barbosa e Kill pelo imenso amor e cuidado comigo.

Ao meu namorado Alexandre por fazer parte da minha vida me dando tanto amor, carinho, apoio, e por ser minha dose diária de felicidade.

Às minhas amigas Kamila, Marian, Dielem, Bruna, Laila, Lais, Manu e Raíssa por todos os momentos que passamos juntas, pela alegria, companheirismo, pela amizade e por me fazerem lembrar que divertida e leve pode ser a vida.

Às minhas amigas Juliana, Helena, Bianca e Ingrid, que por mais que não nos vejamos com frequência, sinto que posso contar com elas sempre, e quando há o reencontro, o sentimento de amizade e companheirismo permanece.

Aos meus amigos do Laboratório de Petrolômica e Forense, por estarem presentes todo tempo. Pelos ensinamentos, pela amizade, pelas risadas e por tornar a rotina tão prazerosa. Fiz uma amizade incrível com eles que quero levar pra vida toda.

Ao corpo docente do PPGQUI da UFES que contribuiu para o meu conhecimento adquirido, em especial ao meu orientador Prof. Dr. Wanderson Romão, pela paciência, incentivo e orientação. Agradeço também ao Ricardo Machado Kuster e Hildegarde Seibert França por aceitarem a participar da banca contribuindo com meu trabalho.

Ao Instituto Nacional de Criminalística de Brasília e a Polícia Civil do Espírito Santo por fornecerem às amostras e informações usadas para realização deste trabalho. Às agências CAPES, FAPES e CNPq pelo suporte às minhas pesquisas.

E a todos que contribuíram direta ou indiretamente com o desenvolvimento deste trabalho.

“No meio da dificuldade encontra-se a oportunidade.” Albert Einstein

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Gráfico do número de laudos de NSP fornecido pelo INC/PF no período de 01 de janeiro de 2014 a 01 de maio de 2015.	26
Figura 2. Substâncias comercializadas no Brasil presentes em comprimidos no ano de 2014.	27
Figura 3. Relação de laudos do Brasil de catinonas sintéticas nos anos de 2007 a 2015.	28
Figura 4. Contribuição anual dos derivados de piperazina e outras substâncias presentes nos comprimidos, nos anos de 2007 a 2015 no Brasil.	29
Figura 5. Relação da quantidade de laudos de substâncias comercializadas na forma de selos em 2014 no Brasil.	31
Figura 6. Relação da quantidade de laudos de Cetamina e MXE do ano de 2007 a 2014 no Brasil.	32
Figura 7. Gráfico da variação de laudos de CSs no período de 2007 a 2015 no Brasil.	32
Figura 8. Contribuição relativa dos canabinóides sintéticos no período de 2007 a 2015 no Brasil.	33
Figura 9. Diagrama esquemático de um espectrômetro de massas.....	35
Figura 10. Diagrama do método ionização por <i>Eletrospray</i>	37
Figura 11. Esquema de um analisador FT-ICR.....	39
Figura 12. Movimento ciclotrônico dos íons submetidos a um campo magnético espacialmente uniforme	40
Figura 13. Exemplo de compostos da família 2C e seus respectivos derivados: 1a) 2C-B (4-bromo-2,5-dimetoxifeniletamina) 1b) 25B-NBOMe (2-(4-bromo-2,5-dimetoxifenil)-N-[(2-metoxifenil)metil]etanoamina), 2a) 2C-C (4-cloro-2,5-dimetoxifeniletamina) e 2b) 25C-NBOMe 2-(4-cloro-2,5-dimetoxifenil)-n-[(2-metoxifenil)metil]etanoamina, 3a) 2C-I (4-iodo-2,5-dimetoxifeniletamina) 3b) 25I-NBOMe (2-(4-iodo-2,5-dimetoxifenil)-N-[(2 metoxifenil)metil]etanoamina).	42
Figura 14. Selos de papéis de absorção decorados com vários padrões de trabalhos de arte.	43
Figura 15. Relação de frequência de substâncias detectadas nas amostras.	47
Figura 16. Espectros ESI(+)-FT-ICR MS das 60 amostras de selos de papéis de	

absorção contendo as 12 substâncias encontradas.....	50
Figura 17. Espectros de ESI(+)-MS/MS para os íons de m/z 380 (25B-NBOMe), m/z 336 (25C-NBOMe) e m/z 428 (25I-NBOMe).....	54
Figura 18. Possíveis vias de fragmentação dos NBOMes por ESI(+)-MS/MS.	55
Figura 19. Estrutura química de molécula do tipo canabinóide.	56
Figura 20. Exemplos de amostras de mistura vegetal contendo CSs popularmente conhecidos como <i>Bong Basic</i> ou <i>Extremely</i>	56
Figura 21. Espectros ESI(+)-FT-ICR MS dos nove extratos de vegetais.....	65
Figura 22. Espectros de ESI(+)-MS/MS para os íons de m/z 372 (JWH-081), 328 (JWH-073), 360 (AM-2201), 56 (JWH-122), 370 (JWH-210), 312 (UR-144) e 330 (XLR-11).....	70
Figura 23. Possíveis vias de fragmentação dos canabinóides sintéticos por ESI(+)-MS/MS.	72
Figura 24. Espectros ESI(-)-FT-ICR MS das nove amostras de extrato vegetal.....	73
Figura 25. Diagrama de classes realizado a partir dos dados ESI(-)-FT-ICR MS.....	77

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Substâncias apreendidas inclusas em “outros” no gráfico da Figura 1.	26
Tabela 2. Relação mundial das substâncias encontradas nos comprimidos vendidos como <i>ecstasy</i>	30
Tabela 3. Fórmula molecular, valores <i>m/z</i> medidos e teóricos, erro de massa (ppm), DBE e as estruturas químicas dos 12 compostos identificados por ESI(+)-FT-ICR MS.....	50
Tabela 4. Classificação dos Canabinóides.....	57
Tabela 5. Fórmula molecular, valores <i>m/z</i> medidos e teóricos, erro de massa (ppm), DBE e as estruturas químicas dos 11 CSs identificados por ESI(+)-FT-ICR MS	66
Tabela 6. Compostos identificados nas nove amostras de extrato vegetal analisadas por ESI(-)-FT-ICR MS.....	74

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- 2C-B – 2-(4-Bromo-2,5-dimetoxifenil)-etanamina
- 2C-D – 1-(2,5-Dimetoxi-4-metilfenil)-2-aminoetano
- 2C-E – 2-(4-Etil-2,5-dimetoxifenil)-etan-1-amina
- 2C-H – 2-(2,5-Dimetoxifenil)-etanamina
- 2C-I – 2-(4-Iodo-2,5-dimetoxifenil)-etan-1-amina
- 2,5-DMA – (\pm)-2,5-Dimetoxi-alfa-metilfenetilamina
- 3C-BZ – 1-(4-benziloxi-3,5-metoxifenil)-propan-2-amina
- 4-AcO-DMT – 3-(2-(Dimetilamina)etil]-1H-indol-4-il acetato
- 4-FA – (RS)-1-(4-Fluorofenil)-propan-2-amina
- 4-FMC – 1-(4-Fluorofenil)-2-(metilamina)-propan-1-ona
- 4-MEC – (RS)-2-Etilamina-1-(4-metilfenil)-propan-1-ona
- 4-MMC – (RS)-2-Metilamina-1-(4-metilfenil)-propan-1-ona
- 4-MPPP – (RS)-1-(4-metilfenil)-2-(1-pirrolidinil)-1-propanona
- 5-EAPB – 1-(Benzofuran-5-il)-N-etilpropan-2-amina
- 5F-AKB48 – N-(1-adamantil)-1-(5-fluoropentil)-indazol-3-carboxamida
- 5-IAI – 5-Iodo-2,3-dihidro-1H-indan-2-amina
- 5-MeO-DALT – N-[2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)etil]-N-(prop-2-en-1-il)-prop-2-en-1-amina
- 5-MeO-MIPT – N-[2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-etil]-N-metilpropan-2-amina
- 25B-NBOMe – 2-(4-Bromo-2,5-dimetoxifenil)-N-[(2-metoxifenil)metil]-etanamina
- 25C-NBOMe – 2-(4-Cloro-2,5-dimetoxifenil)-N-[(2-metoxifenil)-metil]-etan-1-amina
- 25D-NBOMe – 2-(2,5-Dimetoxi-4-metilfenil)-N-(2-metoxibenzil)-etanamina
- 25E-NBOMe – 2-(4-Etil-2,5-dimetoxifenil)-N-(2-metoxibenzil)-etanamina
- 25H-NBOMe – 2-(2,5-Dimetoxifenil)-N-(2-metoxibenzil)-etanamina
- 25I-NBOMe – 2-(4-Iodo-2,5-dimetoxifenil)-N-[(2 metoxifenil)-metil]-etanamina
- 25N-NBOMe – 2-(2,5-Dimetoxi-4-nitrofenil)-N-(2-metoxibenzil)-etanamina
- 25P-NBOMe – 2-(4-Propil-2,5-dimetoxifenil)-N-(2-metoxibenzil)-etanamina
- 25T2-NBOMe – 4-(Etiltio)-2,5-dimetoxi-N-[(2-metoxifenil)-metil]-benzenoetanamina
- 25T4-NBOMe – 2,5-dimetoxi-N-[(2-metoxifenil)-metil]-4-[(1-metiletil)tio]-benzenoetanamina
- 25T7-NBOMe – 2,5-dimetoxi-N-[(2-metoxifenil)-metil]-4-(propiltio)-benzenoetanamina
- α -PVP – (RS)-1-Fenil-2-(1-pirrolidinil)-1-pentanona

Δ^9 -THC – (-)-(6aR,10aR)-6,6,9-trimetil-3-pentil-6a,7,8,10a-tetrahidro-6H-benzo[c]cromen-1-ol

AB-001 – 1-Pentil-3-(adamant-1-ol)-indol

AMT – 2-(1H-indol-3-il)-1-metil-etilamina

AKB48 – N-adamantil-1-pentilindazol-3-carboxamida

ATS – Anfetaminas

API – *Atmospheric Pressure Ionization*

BTCP – N-[1-(2-benzo[b]tiofenil)ciclohexil]-piperidina

bk-EBDB – (\pm)-1-(1,3-Benzodioxol-5-il)-2-(etilamino)-butan-1-ona

bk-MDDMA – 1-(1,3-Benzodioxol-5-il)-2-(dimetilamina)-1-propanona

bk-MDEA – 1-(1,3-Benzodioxol-5-il)-2-(etilamino)-1-propanona

bk-MDMA – 1-(1,3-Benzodioxol-5-il)-2-(metilamino)-1-propanona

BZP – 1-Benzilpiperazina

CCD – Cromatografia em camada delgada

CID – *Collision induced dissociation*

CG-DIC – Cromatografia gasosa com detector de ionização em chama

CG-EM – Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas

CLAE – Cromatografia líquida de alta eficiência

CL-EM – Cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas

CS – Canabinóide sintético

DART – *Direct analysis in real time*

DBDI – *Dielectric barrier discharge ionization*

DBE – Número de insaturações e anéis (*double bond equivalent*)

DESI – *Desorption electrospray*

DiPT – 3-[2-(Diisopropilamina)-etil]-indol

DMPE – 1,2-Dimiristoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina

DMT – 3-[2-(Dimetilamino)-etil]-indol

DOB – 1-(4-Bromo-2,5-dimetoxifenil)-propan-2-amina

DOC – 1-(4-Cloro-2,5-dimetoxifenil)-propan-2-amina

DOI – 1-(4-Iodo-2,5-dimetoxifenil)-propan-2-amina

EASI-MS – *Easy ambient sonic-spray ionization mass spectrometry*

EC – Eletroforese Capilar

EESI – *Extractive electrospray ionization*

ESI – Ionização por *electrospray (Electrospray ionization)*

ESI-FT-ICR MS – *Electrospray Ionization Fourier transform-ion cyclotron resonance mass spectrometry*

EWS – *Early Warning System*

f_c – Frequência ciclôtrica

FT-ICR – Ressonância ciclôtrica de íons com transformada de Fourier

FTIV – Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier

IMS – Espectrometria de Mobilidade iônica

INC/PF – Instituto Nacional de Criminalística da Polícia Federal de Brasília

JHW-018 – Naftalen-1-il-(1-pentilindol-3-il)-metanona

JHW-073 – Naftalen-1-il-(1-butilindol-3-il)-metanona

JHW-081 – 4-Metoxinaftalen-1-il-(1-pentilindol-3-il)-metanona

JHW-122 – (4-Metil-1-naftil)-(1-pentilindol-3-il)-metanona

JHW-210 – 4-Etilnaftalen-1-il-(1-pentilindol-3-il)-metanona

LSA – (8 β)-9,10-didehidro-6-metil-ergolina-8-carboxamida

LSD – (6aR,9R)-N,N-Dietil-7-metil-4,6,6a,7,8,9-hexahidroindolo-[4,3-fg]-quinolina-9-carboxamida

LTP – *Low-temperature plasma*

MALDI-MS – *Matrix assisted laser desorption/ionization mass spectrometry*

MAM-2201 – (1-(5-Fluoropentil)-1H-indol-3-il)](4-metil-1-naftalenil)-metanona

m-CPP – 1-(3-Clorofenil)-piperazina

MDA – 1-(2H-1,3-Benzodioxol-5-il)-propan-2-amina

MDBD – 1-(1,3-Benzodioxol-5-il)-N-metilbutan-2-amina

MDBP – 1-(3,4-Metilenodioxibenzil)-piperazina

MDEA – 1-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-N-etilpropan-2-amine

MDMA – (RS)-1-(1,3-Benzodioxol-5-il)-N-metilpropan-2-amina

MDPBP – 1-(2H-1,3-Benzodioxol-5-il)-2-(pirrolidin-1-il)-butan-1-ona

MDPV – 1-(1,3-Benzodioxol-5-il)-2-(pirrolidin-1-il)-pentan-1-ona

MeOPP – 1-(4-Metoxifenil)-piperazina

MPA – 1-(tiofen-2-il)-2-metilaminopropano

MS – Espectrometria de Massas (*Mass spectrometry*)

MXE – (R/S)-2-(3-Metoxifenil)-2-(etilamina)-ciclohexanona

NMR – *Nuclear magnetic resonance*

NSP – Novas substâncias psicoativas

OEDT– Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência

OMS – Organização mundial de saúde
ONU – Organização das Nações Unidas
PMMA – 1-(4-Metoxifenil)-N-metilpropan-2-amina
PSI – *Paper spray ionization*
QTOF-MS – *Quadrupole Time-of-flight Mass Spectrometry*
SNC – Sistema nervoso central
TFmPP – 1-[3-(Trifluorometil)-fenil]-piperazina
TOF-MS – *Time-of-flight mass spectrometry*
UHPLC – Cromatografia Líquida de Ultra Alta Eficiência
UNODC – *United Nations Office on Drugs and Crime*
UR-144 – (1-pentil-1H-indol-3-il)(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)-metanona
XLR-11 – [1-(5-fluoropentil)-1H-indol-3-il](2,2,3,3-tetrametilciclopropil)-metanona
XRF – Fluorescência de raios X (*X-ray fluorescence*)

LISTA DE SÍMBOLOS

°C – Grau Celsius

g – Grama

μ – Micro

L – Litro

m – Mili

min – Minuto

m/z – Razão massa carga

Nº – Número

ppm – Partes por milhão

V – Volt

RESUMO

As *designer drugs* são drogas sintetizadas a fim de reproduzirem os efeitos farmacológicos das substâncias regulamentadas e dificultar as estratégias mundiais de controle devido à sua estrutura química modificada. O aparecimento dessas substâncias, com informações toxicológicas e de riscos de overdose muitas vezes inexistentes, é um grande desafio para o governo e as leis de controle nacionais e internacionais. Neste trabalho foi descrito informações do uso dessas novas substâncias psicoativas (NSP) no Brasil, a partir de gráficos fornecidos pelo Instituto Nacional de Criminalística da Polícia Federal de Brasília, que demonstraram a distribuição e os tipos de substâncias que são mais utilizadas pelos brasileiros nesses últimos anos. Os dados obtidos demonstram similaridade com as *designer drugs* mais usadas no mundo, evidenciando a diversidade de compostos. Entre essas substância, uma recente classe de sintéticos alucinógenos conhecida como NBOMe tem sido vendida na forma pulverizada em selos de papéis de absorção, assim como o LSD e outras drogas de potencial alucinógeno. Por meio da técnica de espectrometria de massa FT-ICR, com infusão direta por ionização por *electrospray* (ESI-FT-ICR MS), foram analisadas 60 amostras de selos em que foram detectadas 12 drogas de abuso (25I-NBOMe, cocaína, 25C-NBOMe, bk-MDEA, 3C-BZ, DOC, 25B-NBOMe, LSD, JWH-122, JWH-073, JWH-210 e cetamina). Entre essas, o 25I-NBOMe foi a substância mais encontrada. Além disso, experimentos no CID foram realizados com os NBOMes detectados, comparando-os com padrões de referência com intuito de confirmar a presença dos mesmos nas amostras. Os resultados das análises comprovaram a recorrente utilização das NSP e sua variedade presente em selos, que antigamente continham majoritariamente o LSD. Os canabinóides sintéticos (CSs) representam o mais recente advento das *designer drugs* e vêm ganhando popularidade devido aos efeitos similares ao do Δ^9 -THC. Os CSs são dissolvidos em solventes orgânicos e pulverizadas em uma mistura vegetal seca. Entretanto, pouca informação é reportada sobre os ingredientes ativos dos CSs bem como os excipientes ou diluentes adicionados nessa mistura. A técnica de ESI-FT-ICR MS também foi aplicada em nove amostras de extratos de mistura vegetal, identificando um total de 11 CSs (UR-144, JWH-073, XLR-11, JWH-250, JWH-122, AM-2201, AKB48, JWH-210, JWH-081, MAM-2201 e 5F-AKB48) no modo positivo de ionização, ESI(+), e propôs a presença de 44 espécies químicas (ácidos graxos saturados e insaturados, açúcares, etc.) presentes no modo negativo de ionização, ESI(-). Adicionalmente, experimentos no CID foram realizados, e mecanismos de fragmentação foram propostos para os CSs identificados. Portanto, a técnica por infusão direta ESI-FT-ICR MS é uma ferramenta poderosa na área de química forense que permite de maneira rápida e inequívoca a determinação da fórmula molecular, do número de insaturações e anéis (DBE, *double bond equivalent*) e da massa exata (<3 ppm) de um total de 67 espécies químicas sem o passo prévio de separação.

Palavras-chave: *Desiner Drugs*. NBOMes. Canabinóides Sintéticos. Espectrometria de Massa. ESI-FT-ICR MS.

ABSTRACT

The designer drugs are drugs synthesized in order to reproduce the pharmacological effects of controlled substances and hamper the global strategies of control due to its modified chemical structure. The appearance of these substances, with toxicological information and overdose risks often not existing, is a major challenge for the government and the laws of national and international control. This work described information of the use of these new psychoactive substances (NSP) in Brazil, as from graphics provided by the Forensic National Institute of the Federal Police in Brasilia, which demonstrated the distribution and types of substances that are most used by Brazilians in these last years. The data obtained demonstrate similarity with the designer drugs most frequently used in the world, showing the diversity of compounds. Among these substances, a recent hallucinogens class known as NBOMe has been sold in pulverized form in bottler papers as well as the potential LSD and others hallucinogenic drugs. By the direct infusion electrospray ionization FT-ICR mass spectrometry technique (ESI-FT-ICR MS) were analyzed 60 samples of bottler papers that were detected 12 drug abuse (25I-NBOMe, cocaine, 25C-NBOMe, bk-MDEA, 3C-BZ, DOC, 25B-NBOMe, LSD, JWH-122, JWH-073, JWH-210 and ketamine). Among these, the 25I-NBOMe was the most frequently found substance. Moreover, the CID experiments were performed with detected NBOMes, comparing them with reference patterns in aim to confirm their presence in the samples. The analysis results confirmed the recurrent use of the NSP and its variety present in bottler papers, which formerly contained mostly LSD. The synthetic cannabinoids (SCs) represent the most recent advent of the designer drugs and are gaining popularity due to effects similar to the Δ^9 -THC. The SCs are dissolved in organic solvents and sprayed in a dry herbal blend. However, little information is reported on active ingredients of SCs as well as the excipients or diluents added to the herbal blend. ESI-FT-ICR MS technique was also applied in nine samples of herbal mixture extract, identifying a total of 11 SCs (UR-144, JWH-073, XLR-11, JWH-250, JWH-122, AM-2201, AKB48, JWH-210, JWH-081, MAM-2201 and 5F-AKB48) in positive mode ionization, ESI(+), and proposed the presence of 44 chemical species (saturated and unsaturated fatty acids, sugars, etc.) present in the negative ionization mode ESI(-). Additionally, CID experiments were performed, and fragmentation pathways were proposed to identify the connectivity of SCs. Thus, the direct infusion ESI-FT-ICR MS technique is a powerful tool in forensic chemistry that enables the rapid and unequivocal way for the determination of molecular formula, the number of unsaturations and rings (DBE - double bond equivalent) and exact mass (< 3 ppm) of a total of 67 chemical species without the prior separation step.

Keyword: *Designer Drugs*. NBOMes. Synthetic Cannabinoids. Mass spectrometry. ESI-FT-ICR MS.

SUMÁRIO

1. CAPÍTULO 1: INTRODUÇÃO	18
1.1 Drogas de abuso	19
1.2 <i>Designer Drugs</i>	21
1.2.1 Contribuição da química analítica na área forense	23
1.2.2 Recentes relatórios referentes às <i>Designer Drugs</i>	24
1.3 Espectrometria de Massas.....	34
1.3.1 Métodos de Ionização Ambiente.....	35
1.3.1.1 Ionização por <i>Electrospray</i> (ESI)	36
1.3.2 Analisadores de Massas.....	38
1.3.2.1 Espectrometria de Massas por Ressonância Ciclotrônica de Íons com Transformada de Fourier (FT-ICR MS).....	38
1.3.2.2 Espectrometria de Massas em Tandem (MS/MS)	41
2. CAPÍTULO 2: ANÁLISE QUALITATIVA DE SINTÉTICOS ALUCINÓGENOS POR <i>ELECTROSPRAY</i>	41
2.1 NBOMes.....	41
2.2 Objetivos	44
2.2.1 Objetivos gerais	44
2.2.2 Objetivos específicos	44
2.3 Parte Experimental.....	45
2.3.1 Materiais.....	45
2.3.2 Análises por ESI(+)-FT-ICR MS e ESI(+)-MS/MS.....	45
2.4 Resultado e Discussão	46
2.4.1 ESI(+)-FT-ICR MS	46
2.4.2 ESI(+)-MS/MS	53
2.5 Conclusão do Capítulo 2	55
3. CAPÍTULO 3: ANÁLISE QUALITATIVA DE CANABINÓIDES SINTÉTICOS EM MISTURAS VEGETAIS POR <i>ELECTROSPRAY</i>	55
3.1 Canabinóides Sintéticos	55
3.1.1 Efeitos dos CSs no organismo	61
3.1.1.1 Sistema Endocanabinóide	61
3.2 Objetivos	62
3.2.1 Objetivos gerais	62
3.2.2 Objetivos específicos	62
3.3 Parte Experimental.....	62

3.3.1 Materiais.....	62
3.3.2 Análises por ESI(\pm)-FT-ICR MS e ESI(+)-MS/MS.....	63
3.4 Resultado e Discussão.....	64
3.4.1 ESI(+)-FT-ICR MS.....	64
3.4.2 ESI(+)-MS/MS.....	69
3.4.3 ESI(-)-FT-ICR MS.....	72
3.5 Conclusão do Capítulo 3.....	78
4 CONCLUSÃO.....	78
5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	80

1. CAPÍTULO 1: INTRODUÇÃO

Os seres humanos são exploradores natos do ambiente, de novas ideias, de contatos sociais e de fontes de alimentos. Ao longo dos milênios, os nossos antepassados exploram as plantas como fontes de alimento e, acidentalmente, descobriu-se que certas plantas produzem efeitos prazerosos. A ingestão de determinados fitoquímicos pode provocar inúmeros efeitos, como, por exemplo, estimulantes, analgésicos, intensa euforia, alteração de humor e da percepção. Nos últimos dois séculos, o consumo dessas substâncias expandiu-se exponencialmente, influenciando a sociedade moderna nos mais diversos aspectos, sejam sociais, culturais ou econômicos.¹

Em 1994, a Organização Mundial de Saúde (OMS) desenvolveu um léxico com o significado explicativo de vários termos relativos ao álcool, tabaco e outras drogas, que contribuiu para o estudo de pesquisadores, médicos e outros grupos de interesse. O termo “droga” geralmente se refere às drogas psicoativas (que causam efeitos psicoativos no organismo), mais especificamente às drogas ilícitas.²

Segundo a definição da OMS, o abuso de substâncias é o uso de forma prejudicial à saúde de drogas psicoativas como o álcool e drogas ilícitas. A utilização excessiva pode ocasionar então, a dependência que é definida como um desejo intenso e incontrolável de consumir a droga, maior tolerância ao composto e um estado de abstinência.²

As substâncias químicas mais comumente usadas como drogas de abuso são classificadas de acordo com sua atuação no sistema nervoso central. Em geral, podem ser depressoras, alucinógenas e estimulantes ou pela sua origem, em naturais, semissintéticas e sintéticas.³

Atualmente, o consumo mundial de drogas sintéticas conhecidas como *designer drugs* tem aumentado consideravelmente com o passar dos anos. Estas drogas são sintetizadas ilegalmente em laboratórios clandestinos, muitas vezes pela produção de derivados de fármacos com atividade conhecida. Pequenas alterações na estrutura molecular podem produzir novas drogas com propriedades farmacológicas distintas e potencializadas.⁴

O surgimento de novas drogas de abuso no mercado ilícito é um desafio para a química analítica e química forense, pois a maioria destas novas substâncias não

é detectada pelos métodos analíticos clássicos. Deste modo, a adaptação e o desenvolvimento de novas metodologias têm se tornado indispensável para a identificação e estudo destes novos compostos. Os mais recentes avanços da tecnologia de espectrometria de massas e a capacidade dos instrumentos de identificarem substâncias presentes em amostras com concentração muito pequena têm sido muito utilizados para contribuir para o exame toxicológico e forense, em que são encontradas essas moléculas e seus metabólitos.^{5,6}

No presente trabalho foi desenvolvida uma nova metodologia analítica que possui aplicabilidade na rotina de laboratórios forenses para a análise química das *designer drugs*. Adicionalmente, um relatório das novas substâncias psicoativas, que têm surgindo de forma crescente no mercado das drogas de abuso, foi realizado para contribuir com a atualização de informações sobre as mesmas no mundo e no Brasil.

1.1 Drogas de abuso

Estima-se que em 2013, 246 milhões de pessoas no mundo, entre 15 e 64 anos de idade, usaram algum tipo de substância ilícita. Além disso, um em cada 10 usuários de drogas é dependente ou sofre transtorno pelo uso das mesmas. Isso é um indicativo de um grande problema mundial de saúde pública, que exige prevenção e tratamento.⁷

O uso indevido de drogas tem sido tratado como questão de ordem internacional. Seus efeitos negativos tornam as estruturas sociais instáveis, pois ameaçam valores políticos, econômicos, humanos e culturais das sociedades e infligem considerável prejuízo aos países, contribuindo para o crescimento dos gastos com tratamento médico e internação hospitalar, além do aumento dos índices de acidentes de trabalho e de trânsito, de violência urbana e de mortes prematuras e, ainda, para a queda de produtividade dos trabalhadores. Afeta homens e mulheres, de todos os grupos raciais e étnicos, de qualquer classe social, abrangendo qualquer idade, pessoas com ou sem instrução, profissionais especializados ou sem qualificação. Atinge inclusive, bebês recém-nascidos que herdaram doenças e/ou a dependência química de suas mães toxicômanas.⁸

As substâncias químicas comumente usadas como drogas de abuso e que causam dependência psíquica e física podem ser classificadas em três grandes

classes, de acordo com a sua principal ação no sistema nervoso central (SNC):^{4,7,9}

1) Depressores do SNC: substâncias que são capazes de diminuir a atividade cerebral e possuem propriedade analgésica. Pessoas sob o efeito dessas tornam-se sonolentas, lerdas, desatentas e desconcentradas. Entre as principais encontram-se opiáceos/opioides, etanol e barbitúricos;

2) Estimulantes do SNC: substâncias que são capazes de aumentar a atividade cerebral. Elas aceleram a atividade de determinados sistemas neuronais, trazendo como consequências um estado de alerta exagerado, insônia e aceleração dos processos psíquicos. Cita-se, por exemplo, a cocaína ou crack, anfetaminas, metanfetaminas (como MDMA, 3,4-metilenodioximetanfetamina) e anorexígenos;

3) Perturbadores do SNC: produzem uma série de distorções qualitativas no funcionamento do cérebro, como delírios, alucinações e alteração na senso-percepção. Por essa razão, são também chamadas de alucinógenos. Por exemplo, temos LSD (dietilamida do ácido lisérgico), psilocibina, mescalina e canabinóides.

Um dos riscos no uso das drogas para alterar o humor e as emoções é que grande parte dos indivíduos pode apresentar grave dependência, que é o fator determinante do vício. Com relação à dependência que uma droga causa, pode-se considerar a existência de duas variações. Uma delas é a dependência psíquica, que corresponde a um estado de mal-estar e desconforto que surge quando o dependente interrompe o uso de uma droga. Os sintomas mais comuns são ansiedade, sensação de vazio, dificuldade de concentração, mas que podem variar de pessoa para pessoa. A outra variação é a dependência física, que se caracteriza pela presença de sintomas e sinais físicos que aparecem quando o indivíduo para de tomar a droga ou diminui bruscamente o seu uso.¹⁰

A infinidade de novas substâncias psicoativas e a velocidade com que elas têm surgido em todas as regiões do mundo é uma das tendências mais notáveis nos mercados de drogas ao longo dos últimos cinco anos. A detecção e a identificação das substâncias emergentes são passos fundamentais para a avaliação dos potenciais riscos à saúde apresentados por novas substâncias psicoativas. Portanto, informações científicas, epidemiológicas, forenses e toxicológicas sobre estas substâncias precisam ser coletadas, atualizadas e disseminadas.⁸

1.2 Designer Drugs

Até a década de 1960, as substâncias mais utilizadas como drogas de abuso eram heroína, cocaína, LSD e anfetaminas. Entre a década de 1970 e 1980, novas drogas, referidas como *designer drugs*, foram sintetizadas a fim de reproduzirem os efeitos farmacológicos das substâncias regulamentadas e dificultar as estratégias nacionais e internacionais de controle devido à sua estrutura química modificada. A palavra “*designer drug*” foi evidenciado inicialmente na década de 1980, na época da Guerra Contra as Drogas (*War on Drugs*) e da Lei de Substâncias Controladas de 1984 (*Controlled Substances Penalties Amendments Act of 1984*). No final do ano de 1990, essas drogas foram vendidas através de sites ou lojas específicas.^{11,12}

O termo “novas substâncias psicoativas” (NSP) se refere aos compostos estruturalmente modificados provenientes de substâncias naturais ou à classe de *designer drugs*, e se destinam a causar efeitos psicotrópicos no organismo que podem ser estimulantes, alucinógenos, sedativos ou a junção dos mesmos.¹¹

Nas últimas décadas tem se observado um crescimento mundial na quantidade de NSP. Elas são representadas por uma variedade de substâncias tais como canabinóides sintéticos, catinonas sintéticas, feniletilaminas, piperazinas, cetaminas, fenilciclidina, triptaminas, benzofuranos e opióides.¹³

As NSP são classificadas pelas suas propriedades psicoativas e muitas vezes não são controladas por lei. Em muitos países, a regulamentação ocorre primeiramente pela identificação para posteriormente serem feitas a avaliação e classificação como ilegal. Mudanças na estrutura molecular da substância podem fazer com que uma substância ilegal passe a ser classificada como legal por ainda não ser proscrita, e isso implica na maior facilidade de venda e compra do produto.¹⁴

Estratégias de marketing como nomes e embalagens atraentes, preços baixos, propagandas de serem livres de riscos à saúde, facilidade de compra pela internet e a falta de métodos analíticos eficientes para detecção na urina contribuem para o aumento da popularidade das NSP. Outro problema associado é que há muitos fatores que favorecem os riscos ocasionados pelo uso de NSP: a variabilidade de concentração e da composição do produto, a falta de informação sobre os ingredientes contidos, a escassez de pesquisas científicas sobre o metabolismo e os efeitos ocasionados.¹³

O Observatório Europeu de Droga e da Toxicodependência (OEDT) identificou

os seguintes grupos de *designer drugs*:⁸

1) Feniletilaminas: engloba uma ampla faixa de substâncias que podem ter efeitos estimulantes e alucinógenos. Sua estrutura se assemelha com catecolaminas, anfetaminas e cationas sintéticas. Uma das classes da feniletilamina são as drogas 2C, em que sua estrutura possui dois átomos de carbono entre o anel benzênico e o grupo amina. Entre essas drogas encontra-se o 2,5-dimetoxi-4-bromofeniletilamina (2C-B), 2,5-dimetoxi-4-metilfeniletilamina (2C-D), 2,5-dimetoxi-4-etilfeniletilamina (2C-E), 2,5-dimetoxifeniletilamina (2C-H) e 2,5-dimetoxi-4-iodofeniletilamina (2C-I). A maioria delas apresenta afinidade para os receptores de serotonina. Comumente vendidas na forma de comprimidos ou em pó.^{8,15}

2) Triptaminas: incluem substâncias que apresentam efeitos alucinógenos, como as alfametiltriptaminas (AMTs), dimetiltriptaminas (DMTs), dialiltriptaminas e diisopropiltriptaminas (DiPTs).^{8,16}

3) Piperazinas: possuem efeitos estimulantes no sistema nervoso central e são responsáveis pela inibição da recaptação de dopamina, serotonina, e noradrenalina. Comumente encontradas em comprimidos, vendidos como *ecstasy*, e na forma de pó. Principais piperazinas usadas como drogas recreativas são o benzilpiperazina (BZP), 1-metil-4-benzilpiperazina, 3-trifluorometilfenilpiperazina (TFmPP), meta-clorofenilpiperazina (mCPP) e 1-(2-metoxifenil) piperazina.^{8,15}

4) Cationas sintéticas: exibem efeitos estimulantes e conhecidas como sais de banho. Essas substâncias são derivadas da cationa, ingrediente ativo da planta *Khat* (*Catha edulis Forsk*) e foram sintetizadas inicialmente em 1920. A mefedrona (4-MMC), metilona (bk-MDMA), metilendioxipirovalerona (MDPV), 4-metiletcationa (4-MEC), etilona (bk-MDEA) e N-etilcationa são exemplos de cationas sintéticas, responsáveis pela liberação de serotonina, dopamina e noradrenalina no organismo.^{8,15,17}

5) Canabinóides sintéticos (CSs): funcionalmente similares ao Δ^9 -tetra-hidrocanabinol (Δ^9 -THC), o composto ativo da maconha. Essas substâncias são dissolvidas em solvente e comumente pulverizadas em uma mistura vegetal. Podem ser comercializados por algumas lojas de tabaco, pela internet e outras fontes, o que pode ser visto como um grande problema de drogas de abuso.^{8,15}

6) Outras substâncias: incluem compostos derivados de plantas e substâncias sintéticas psicoativas (por exemplo, derivados de cocaína sintética e cetamina), os

quais não pertencem às famílias de drogas mencionadas. Incluem também produtos medicinais e derivados.⁸

1.2.1 Contribuição da química analítica na área forense

Muitas dessas substâncias podem causar sérios efeitos negativos ou até mesmo a fatalidade por overdose, o que demonstra a necessidade de aumentar as informações para as comunidades públicas e médicos sobre tal assunto.¹¹

Do ponto de vista analítico, pode-se considerar um grande desafio à correta identificação desta classe de drogas devido à grande diversidade de compostos. A química analítica pode ser responsável por caracterizar os compostos de maneira rápida e eficiente. Dessa forma, laboratórios forenses se empenham cada vez mais em detectar as NSP em um tempo menor para combater o tráfico e estudar os possíveis danos à saúde causados nos usuários.¹¹

Na prática, os pesquisadores realizam as análises desses fármacos em duas etapas: i) Triagem preliminar: o primeiro passo é o de rastreio cujos ensaios se baseiam na afinidade e atividade dos anticorpos utilizados, seus análogos e metabólitos. A técnica comumente utilizada nesta etapa é a Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas (CG-MS). As amostras são submetidas a uma separação cromatográfica e detecção por espectrometria de massa em tandem (MS/MS). A identificação do analito se dá a partir do tempo de retenção e do espectro produzido em comparação com as substâncias referências presentes nas bibliotecas. Porém, pode acontecer de não ter presente nas bases de dados essas novas substâncias e seus metabólitos, o que gera como resultado “falsos positivos”.⁶ ii) Teste em amostras presuntivamente positivas: utilizam-se técnicas altamente específicas para um reconhecimento preciso e quantificação da amostra. Os métodos mais utilizados devido à alta sensibilidade, seletividade e produtividade são a Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) e a Cromatografia Líquida de Ultra Alta Eficiência (UHPLC).⁶

Muitas amostras de drogas são caracterizadas como complexas devido à grande quantidade de moléculas presentes. Sua injeção inicial em cromatografia líquida pode ocasionar a co-eluição do analito e gerar ruídos que dificultam a detecção. Uma forma de evitar tais problemas é aplicar uma amostra complexa diretamente em uma fonte de ionização a pressão atmosférica (API), tal como o

Electrospray (ESI); forma-se um espectro com muitos sinais de moléculas protonadas (no modo positivo de ionização) e moléculas desprotonadas (no modo negativo de ionização).⁶

A falta da disponibilidade de padrões de referência e devido à similaridade de estruturas químicas são dois fatores que dificultam a identificação confiável das novas drogas de abuso.¹¹

A partir dessa perspectiva, outros métodos de análise usando a espectrometria de massas de alta resolução têm sido uma ferramenta de triagem bastante eficiente. Ibáñez et al. (2014),¹¹ por exemplo, utiliza a UHPLC acoplada ao analisador Tempo-de-Vôo (TOF-MS) e o híbrido quadrupolo-TOF-MS (QTOF-MS), através do modo MS/MS para a confirmação do analito. Além disso, esse artigo apresenta várias estratégias que permitem a detecção de várias NSP diferentes, incluindo CSs, catinonas, feniletilaminas, piperazinas, triptaminas, entre outros, em uma única análise.¹¹

Recentemente, a Ressonância Ciclotrônica de Íons por Transformada de Fourier (FT-ICR MS) permitiu a identificação dos constituintes químicos em misturas orgânicas complexas em química forense.^{18,19,20,21} A Alta resolução MS permite a detecção de milhares de íons produzidos por compostos específicos. Além de fornecer importantes informações precisas importantes, como a fórmula elementar ($C_cH_hN_nO_o$), o número de insaturações e anéis (DBE, do inglês: *double bond equivalent*), perfil isotópico, e conectividade química (a partir de experimentos de dissociação por colisão-induzida, (do inglês: *collision induced dissociation* - CID)).^{11,22}

1.2.2 Recentes relatórios referentes às *Designer Drugs*

A quantidade de apreensões de determinada droga pode ser usada como um indicativo da produção da substância no local.²³

Uma pesquisa realizada pelo *Early Warning System* (EWS) da União Europeia relata o surgimento de mais de 400 NSP no período do início de 2005 ao final de 2014. Entre essas estão as catinonas sintéticas, feniletilaminas, e os canabinóides sintéticos.¹³

A droga sintética é um dos grandes problemas mundiais relacionados às drogas de abuso. Entre elas, a metanfetamina é a que domina o mercado global. Em

pouco tempo, tem-se aumentado o consumo dessas drogas, porém não se sabe ao certo a dimensão desse consumo e dos possíveis danos causados pelo uso das mesmas.^{23,24}

Além do crescimento contínuo de estimulantes do tipo anfetaminas (ATS) no mercado, há também do número de NSP, o que torna um grande desafio para a polícia e o governo. Essa tendência de crescimentos das *designer drugs* tende a evoluir rapidamente com o passar dos anos.²⁴ O aparecimento dessas substâncias, com informações toxicológicas e de riscos de overdose muitas vezes inexistentes, é um grande desafio para o governo e as leis de controle nacionais e internacionais.^{7,11}

Um levantamento domiciliar sobre o abuso de drogas no Brasil, em mais de 100 cidades, indicou que, entre as drogas sintéticas, 1,5% dos entrevistados usaram estimulantes na vida e, 3,3% usaram benzodiazepínicos com porcentagem bastante próxima dos EUA (5,8%).⁸

Ainda sobre a prevalência de uso de drogas psicotrópicas, o Relatório Brasileiro sobre Drogas (2009) relata que no ano de 2005 a maioria dos usuários se encontra principalmente no Nordeste (27,6%) e Sudeste (24,5%) do Brasil. Entre essas substâncias, os estimulantes é a nona classe de drogas mais usada (3,2%) e os alucinógenos, não muito consumidos, com 1,1%. O consumo de qualquer droga ilícita no Brasil nesse mesmo período foi de 22,8%, bem próximo ao do Chile (23,4%) e quase a metade dos EUA (45,8%).²⁵

Assim, para maiores informações sobre as atuais drogas sintéticas mais comumente encontradas no Brasil e no mundo, dados atuais foram coletados a partir de 528 laudos do Instituto Nacional de Criminalística da Polícia Federal de Brasília (INC/PF), no Brasil, sobre as apreensões de NSP no período de 01 de janeiro de 2014 até 01 de maio de 2015, em que o total de 58 substâncias foi relatado, conforme mostra o gráfico da **Figura 1**.

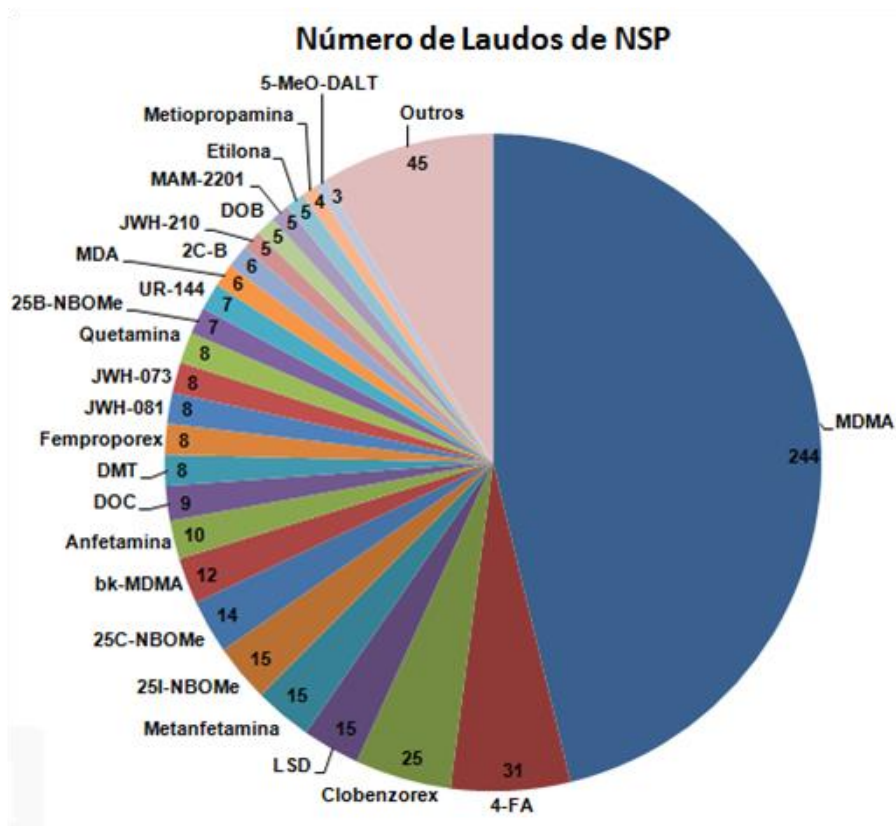


Figura 1. Gráfico do número de laudos de NSP fornecido pelo INC/PF no período de 01 de janeiro de 2014 a 01 de maio de 2015.

O MDMA é um derivado de anfetamina que pertence à família da feniletilamina e foi a substância mais apreendida nesse período de 2014 a 2015 no Brasil, presente em aproximadamente 46% do total de laudos.²⁴ Novos dados indicam que o MDMA é vendido em comprimidos com elevadores teores, na forma de pó ou cristais.²³ Outro composto bastante encontrado foi o 4-FA (4-fluoroanfetamina), também um derivado de anfetamina.²⁶ Os outros tipos de substâncias citadas no gráfico de pizza estão listados na tabela abaixo (**Tabela 1**) e foram encontradas em dois ou em apenas um laudo.

Tabela 1. Substâncias apreendidas incluídas em “outros” no gráfico da **Figura 1**.

Substâncias	Número de laudos
2C-I, Mescalina, Etilfenidato, n-etilcatinona, 4-MMC, Kratom, MDPV, JWH-250, AB-001, 5-EAPB, Ergina (LSA) e 2C-E	2

MDEA, bk-MDDMA, TFmPP, AMT, JWH-018, AM-2201, 5-MAPB, 4-AcO-DMT, 2C-H, 2C-D, 25H-NBOMe, XLR-11, 5F-AKB048, AKB048, 2,5-DMA, MDBD, MPA, Etilanfetamina, 5-MeO-MiPT, DMPE e Etaqualona

1

O uso da classe de anfetaminas por jovens brasileiros foi de 3,7% no ano de 2004, porém, diversos países apresentaram porcentagens maiores como Nicarágua (10,4%), Reino Unido (8,0%), Venezuela (6,4%), Uruguai (6,2%), Paraguai (5,9%) e Chile (5,8%).²⁵

De acordo com os dados de apreensão feitos pelo Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime (UNODC), o mercado de *ecstasy* ainda é menor do que de anfetaminas e metanfetaminas. Na América, o número de laudos diminuiu mais de 80% entre os anos de 2009 e 2012.⁷

Encontra-se em comprimidos vendidos como *ecstasy* o MDMA e outras substâncias como anfetaminas, cetaminas e outros tipos de NSP.²⁴ Nas análises químicas realizadas nesses últimos anos pelo INC/PF, foram detectadas nos comprimidos substâncias como o N,N-dialil-5-metoxitriptamina (5-MeO-DALT), 3,4-etilenodioxietilanfetamina (MDEA), 3,4-metilenodioxianfetamina (MDA), DMT, mescalina, 2C-I, 2C-B, 2C-H, 2C-D, 4-FA, clobenzorex, etilfenidato, metiopropamina (MPA), metanfetamina, anfetamina, alprazolam e femproporex. No ano de 2014, as substâncias comercializadas na forma de comprimidos, informadas pelo INC/PF, estão descritas no gráfico abaixo (**Figura 2**), em que o composto mais encontrado, novamente, foi o MDMA.

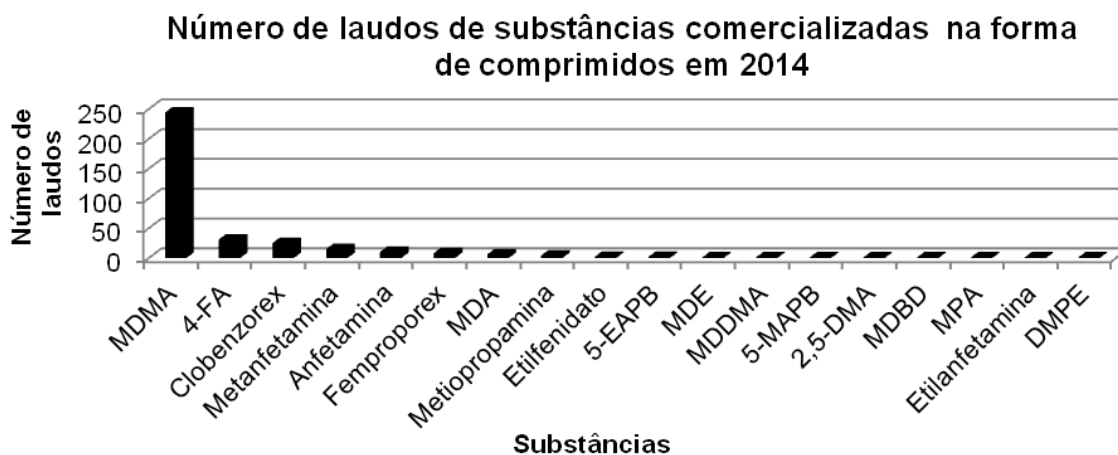


Figura 2. Substâncias comercializadas no Brasil presentes em comprimidos no ano de 2014.

Estudos indicam o aumento do uso de metanfetamina em lugares da América do Norte e da Europa. Em 2013, foram feitas 34.000 apreensões de anfetaminas no continente Europeu, no total de 6,7 toneladas da substância. As apreensões de metanfetamina corresponderam a 7.000 de 0,5 toneladas, valores bastante inferiores. A África Ocidental é responsável também por fornecer a metanfetamina para o Leste e o Sudeste asiático via África do Sul ou pela Europa.^{7,23}

No ano de 2000, as catinonas sintéticas reapareceram no mercado ilícito como uma alternativa do MDMA e das metanfetaminas. A primeira catinona sintética relatada nesse ano foi a metcatinona. Entre 2005 e 2014, mais de 80 catinonas sintéticas foram relatadas pelo EWS, entre elas a 4-MMC, bk-MDMA e MDPV.^{11,13} Em alguns países da Europa, como a Inglaterra e País de Gales, o número de casos de morte causado pelo uso de metcatinonas, como a 4-MMC, aumentou em mais de seis vezes no período de 2007 a 2013.⁷

As catinonas sintéticas são comumente comercializadas na forma de comprimido ou em pó, e produzidas principalmente pela China e pela Índia. Em 2013, teve-se mais de 10.000 apreensões dessas substâncias na Europa. A substância que tem mais aparecido no mercado é a 4-MMC. Outros compostos derivados da catinona como a 4-metiletilcatinona (4-MEC) e 4-MPPP, e (α -pirrolidinapentiofenona) α -PVP são muitas vezes encontrados em comprimidos vendidos como *ecstasy*.^{13,23} Um perfil de laudos dos anos de 2007 a 2015, realizada pelo INC/PF, mostra a relação de seis derivados de catinona neste período (**Figura 3**). As catinonas sintéticas mais encontradas nos últimos anos, no Brasil, foram a metilona, prevalecendo nos anos de 2013 e 2014, e a 4-MMC, predominando em 2011 e 2012. Observa-se também que não se obtiveram laudos dessas substâncias nos anos de 2007 a 2010.

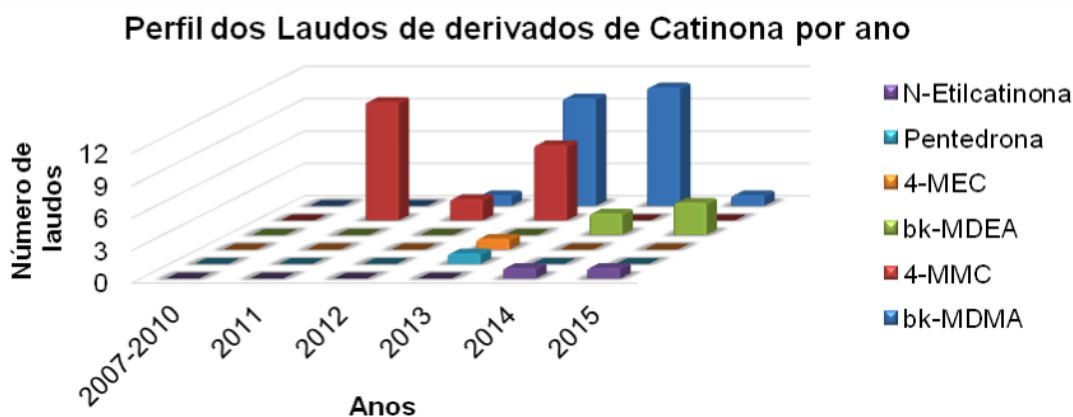


Figura 3. Relação de laudos do Brasil de catinonas sintéticas nos anos de 2007 a 2015.

Nas análises em comprimidos realizadas na Nova Zelândia, no ano de 2012, detectaram-se, além da pouca quantidade de MDMA, o 4-MEC, MDPBP, N-etil Anfetamina, etilcatinona e TFmPP.²⁴

As substâncias sintéticas derivadas da piperazina são comumente usadas como um substituto para os estimulantes como as anfetaminas. Entre elas estão a BZP, TFmPP, MeOPP e MDBP.^{27,28}

Inicialmente, esses compostos foram comercializados como uma alternativa legal e menos prejudicial que o *ecstasy*, porém muitos usuários apresentaram episódios graves de taquicardia, hipertensão, convulsões e alucinações.^{27,28}

No Brasil, as apreensões da piperazina m-CPP iniciaram em 2006. Essa substância tem sido usada como uma alternativa ao MDMA devido a efeitos semelhantes no sistema serotoninérgico como aqueles causados pelo *ecstasy*. Romão et al. (2011)²⁹ realizaram análises em comprimidos de *ecstasy* em que foi confirmada a presença de m-CPP, pelas técnicas EASI-MS (*Easy ambient sonic-spray ionization mass spectrometry*), fluorescência de raios X (XRF), espectrometria de mobilidade iônica (IMS) e ressonância magnética nuclear (NMR).²⁹

Na pesquisa realizada pelo INC/PF, a substância TFmPP foi a droga recreacional, pertencente à classe das piperazinas, mais encontrada no período de 2007 a 2015 no Brasil. A partir de 2012, foram encontradas outras substâncias de efeitos psicoativos também presentes em comprimidos comercializados como *ecstasy*: a etaqualona, etilfenidato e o 5-IAI (**Figura 4**).

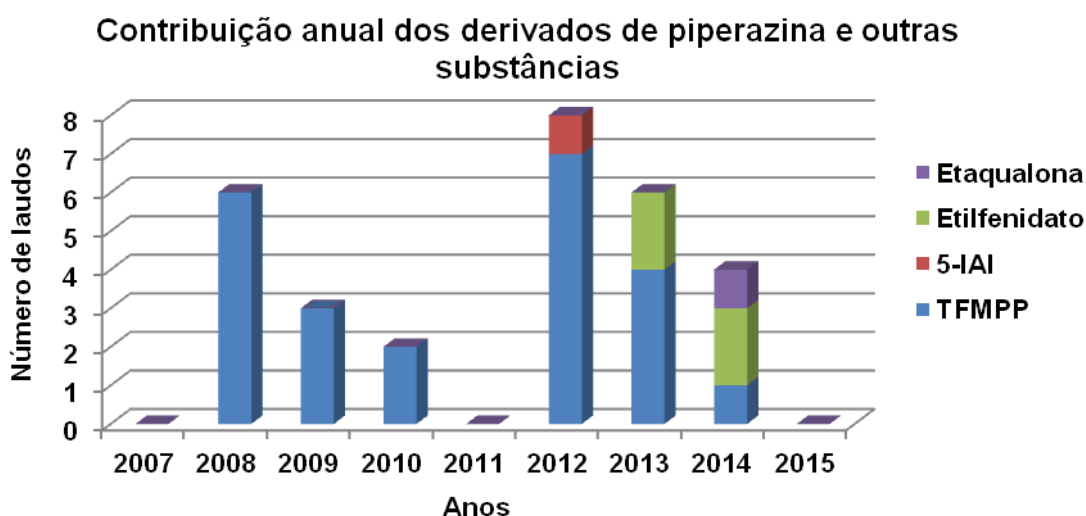


Figura 4. Contribuição anual dos derivados de piperazina e outras substâncias presentes nos comprimidos, nos anos de 2007 a 2015 no Brasil.

Na **Tabela 2**, foram listadas as principais substâncias encontradas nos comprimidos de *ecstasy* nos diferentes locais do mundo. Essas informações confirmam a variedade da composição dos comprimidos de *ecstasy* e a incerteza do potencial de risco à vida das pessoas.²⁴

Tabela 2. Relação mundial das substâncias encontradas nos comprimidos vendidos como *ecstasy*.²⁴

Substâncias	Continentes do mundo			
	Américas	Ásia	Europa	Oceania
2C-B, 2C-E, α -PVP, BTCP, DMT	X			
4-FMC, JHW-018, bk-MDMA, Pentedrona, Mefedrona, MDA		X		
Anfetamina, MXE			X	
MDPBP, N-etilamfetamina, bk-EBDB				X
4-MEC		X		X
m-CPP		X	X	
Cetamina, Metanfetamina, PMMA	X	X	X	
MDPV	X	X		
N-etilcatinona, TFmPP	X	X		X

Informações sobre apreensões dos anos de 2011 a 2013, realizada pelo UNODC relatam um decaimento mundial no mercado de *ecstasy*, devido à substituição por outros tipos de NSP.⁷

Segundo a Organização das Nações Unidas (ONU), o aumento no número de apreensões de determinada classe de drogas de abuso é indicativo do aumento no consumo desta substância. Assim, as apreensões de anfetaminas aumentaram em 2011, destacando a região do Oriente Médio e Sudoeste da Ásia. Tal como em anos anteriores, as maiores apreensões de anfetamina foram registradas pela Arábia Saudita (11 toneladas), a República Árabe da Síria (quatro toneladas) e Jordânia (quatro toneladas). No mesmo ano, o Brasil relatou as maiores apreensões de *ecstasy* desde 1987, totalizando 70 kg.⁸

A introdução de novos alucinógenos potentes, com poucas informações sobre seus efeitos farmacológicos é de grande preocupação para a saúde pública. Estudos mostram que os principais usuários desses tipos de drogas são jovens do sexo masculino e que fazem uso regular de maconha e outras substâncias.³⁰

Por mais que a popularidade dessas novas drogas alucinógenas seja relativamente baixa, é possível que com o passar dos anos venha a aumentar. Pesquisas online relatam que o NBOMe mais utilizado nesses últimos anos foi o 25I-

NBOMe (2,0%), seguido por 25B-NBOMe (1,2%) e 25C-NBOMe (0,8%), com a principal forma de obtenção em sites na internet.³¹ Nos últimos anos mais de dezenas de pessoas tiveram como causa de morte a ingestão do 25I-NBOMe. Os NBOMes podem ser vendidos na forma de comprimidos, pós, líquidos e cápsulas, mas o principal meio de comércio é em selos de papéis de absorção, como um substituto do LSD. As feniletilaminas 2C também são substâncias encontradas em selos e exercem efeitos estimulantes, alucinógenos e psicodélicos dependendo da dose.¹³

Treze principais substâncias diferentes foram encontradas nos selos de papéis de absorção numa pesquisa realizada pelo INC/PF, no total de 80 laudos de 2014. Entre elas encontram-se os NBOMes, drogas do tipo 2C, DOC e o DOB; predominam-se o LSD, 25I-NBOMe e o 25C-NBOMe. (**Figura 5**).

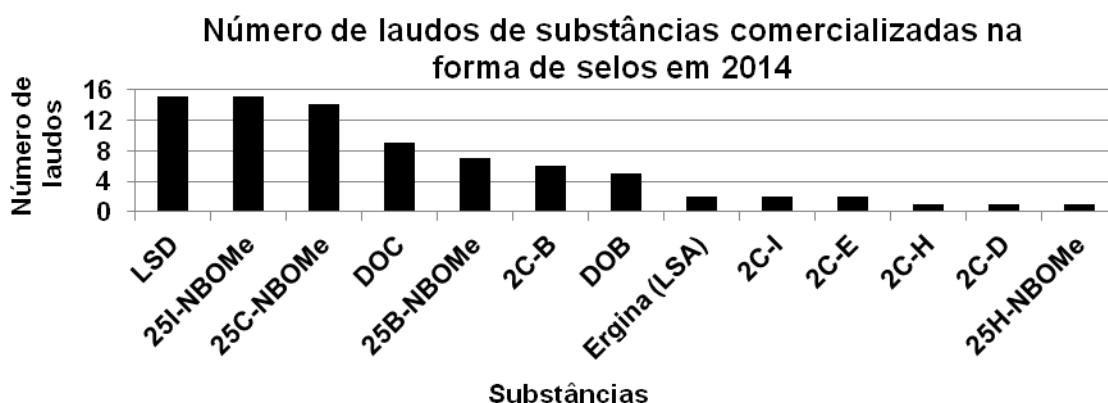


Figura 5. Relação da quantidade de laudos de substâncias comercializadas na forma de selos em 2014 no Brasil.

A cetamina e seu análogo estrutural metoxetamina (MXE) são drogas sintéticas que possuem como efeitos desejados a euforia, aumento da empatia e interação social, sentimentos de tranquilidade e calma, alucinações visuais, a intensificação de experiências sensoriais (especialmente a música), introspecção, sensação de dissociação do corpo físico, experiências espirituais e transcendentais e, em doses elevadas, experiências de quase-morte. Em 2013, a MXE foi uma das quatro NSP mais detectadas pelo Sistema de Monitoramento e Informações de Drogas nos Países Baixos, comumente encontradas na forma de pó.¹³

No Brasil, pelo INC/PF, a cetamina ainda prevaleceu nos últimos anos em relação à MXE e teve maior destaque no ano de 2012 (**Figura 6**).

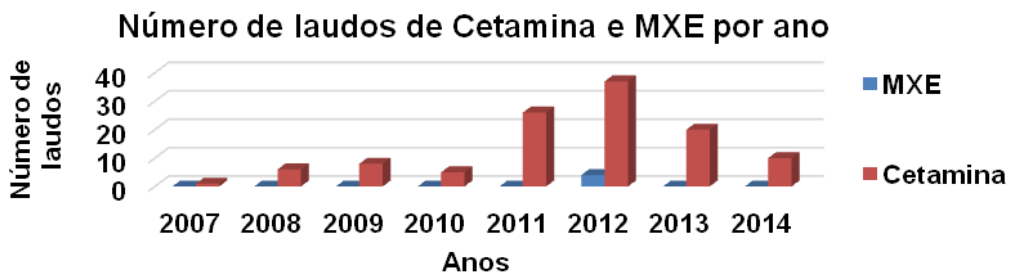


Figura 6. Relação da quantidade de laudos de Cetamina e MXE do ano de 2007 a 2014 no Brasil.

Produtos nomeados de “Spice” e “K2”, contendo uma mistura de vegetais, foram vendidos inicialmente on-line no ano de 2004 em vários países da Europa, sob rótulos de incensos. Em 2008, na Alemanha, este produto foi reconhecido como uma forma legalizada de maconha, com efeitos mais intensos e maior acessibilidade.³²

No final desse mesmo ano, muitos desses produtos foram divulgados principalmente por toda Europa, Japão e Estados Unidos o que ocasionou várias investigações desses produtos e a identificação dos CSs. Até o final do ano de 2014, EWS classificou os CSs como o maior grupo de NSP, com um total de 134 compostos, supervisionado pelo OEDT.^{13,33}

A maioria da produção de CSs é feita na China e vem na forma de pó para outros países. Essas substâncias são então adicionadas ao material vegetal e assim comercializadas. Em 2013, foram relatadas, na União Européia, que as maiores apreensões de NSP foram de catinonas e de canabinóides sintéticos, correspondendo a 31% e 30% de aproximadamente 35000 apreensões, respectivamente. Além disso, informa-se que a forma em pó é mais comercializada que na forma de mistura vegetal.²³

Em 2014 foi relatado o maior número de apreensões de CSs pelo INC/PF no Brasil, com 40% do total de laudos no período de 2007 a 2015 (**Figura 7**).



Figura 7. Gráfico da variação de laudos de CSs no período de 2007 a 2015 no Brasil.

Nesse mesmo período, os CSs mais encontrados foram o MAM-2201, JWH-073 e o UR-144, com o total de 10 laudos cada respectivamente. Porém, o JWH-018 foi o que apresentou maior frequência durante esse período e foi encontrado nos anos de 2008 a 2012 (**Figura 8**).

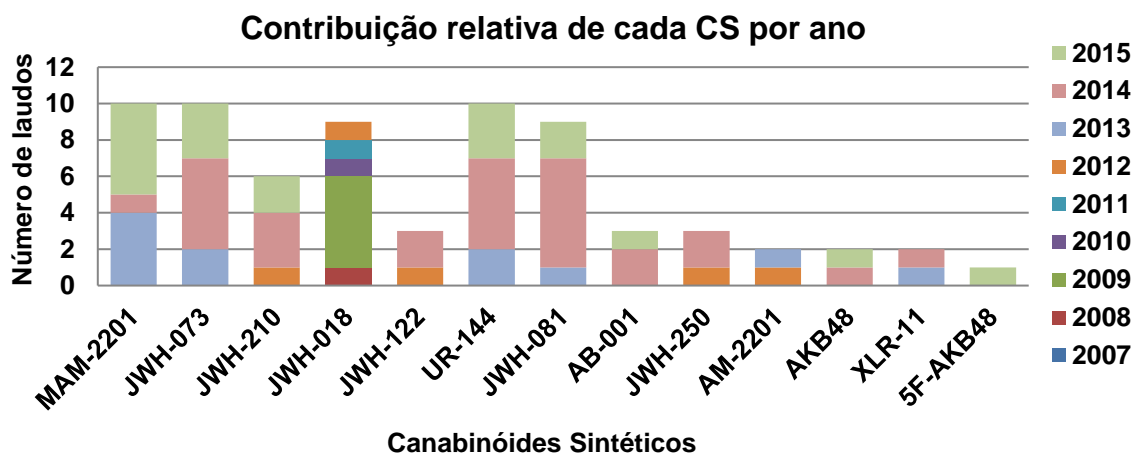


Figura 8. Contribuição relativa dos canabinóides sintéticos no período de 2007 a 2015 no Brasil.

Na Turquia, foi detectado pela primeira vez o JWH-018 no ano de 2010. Em um estudo realizado nos Estados Unidos, essa mesma substância foi encontrada em 40-60% das amostras analisadas em cada mês do ano de 2011.³²

Os resultados apresentados demonstram de forma clara a multiplicidade de NSP no mercado ilícito, além de fornecer dados relevantes sobre a situação mundial e nacional do consumo de drogas. Esses compostos químicos podem ser facilmente sintetizados em laboratórios devido à disponibilidade de suas matérias-primas. Eles são comumente embalados com rótulos que não especificam detalhadamente sua composição e concentração. Apesar disso, o uso das *designer drugs* expandiu na última década gerando consequências negativas para a saúde dos consumidores.³⁴

Até o final de 2014, 541 NSP foram relatadas por 95 países, entre elas, 39% são canabinóides sintéticos, 18% são as fenetilaminas e as catinonas sintéticas representam 15% do total.⁷

O surgimento dessas NSP se apresentou de forma diversa em cada local do mundo e o modo de como foi combatido reflete essa diferença. Os países da Europa objetivaram em criar leis, desenvolver a educação e a prevenção, trabalhando na preparação de profissionais diretamente envolvidos.²³

A internet, apesar de ser um meio muito utilizado para o tráfico de drogas, também é uma ferramenta de fornecimento de informação e de aconselhamento que está a assumir uma importância crescente neste âmbito.²³

Estudos mostram que o uso de drogas pode não estar relacionado com determinada classe socioeconômica. Por isso, é importante que as campanhas preventivas e os programas de tratamento sejam uniformemente distribuídos para a população. **Erro! Indicador não definido.**

1.3 Espectrometria de Massas

A espectrometria de massa (do inglês: *mass spectrometry* - MS) é uma ferramenta de análise química de misturas complexas que é capaz de fornecer informações qualitativas sobre a estrutura molecular dos compostos presentes de uma maneira extremamente específica.³⁵ Além disso, também informa quantitativamente a massa molecular ou a concentração dos componentes.³⁶

A amostra contendo os compostos de interesse é introduzida em uma fonte de ionização do espectrômetro de massas onde as moléculas são inicialmente ionizadas para obter cargas positivas ou negativas. Os íons passam pelo analisador de massas e chegam ao detector de acordo com suas relações massa-carga (m/z). Sequencialmente, sinais são gerados e armazenados em um sistema computacional. O computador apresenta os sinais graficamente em um espectro de massas, relacionando a intensidade relativa dos sinais de acordo com a sua razão m/z .³⁶

Os espectrômetros de massas constituem-se basicamente de: um sistema de introdução de amostra; uma fonte de ionização; um analisador de massas; e um detector, que realiza a “contagem” dos íons e transforma o sinal em corrente elétrica, que posteriormente, de acordo com a magnitude do mesmo, proporciona um espectro de massas correspondente (**Figura 9**).³⁷

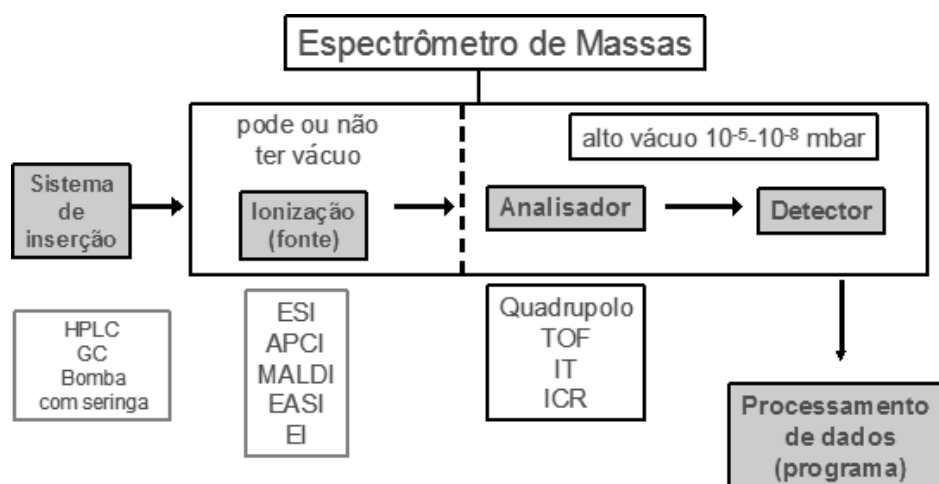


Figura 9. Diagrama esquemático de um espectrômetro de massas.³⁷

Os componentes mais importantes do espectrômetro de massas são a fonte de ionização e o analisador. Cada método de ionização produz maior abundância de tipos específicos de compostos e discrimina outros. As diferentes formas de ionização juntamente com analisadores de massas são o que determinam a aplicabilidade da MS.³⁸

1.3.1 Métodos de Ionização Ambiente

Uma preocupação nas atuais aplicações de MS é a necessidade da preparação da amostra que pode incluir separações cromatográficas, processos de extração e purificação, a fim de diminuir os efeitos de matriz.³⁵

Mais atualmente, novas técnicas têm sido geradas em que há a formação de íons sob condições ambientes para posteriormente serem analisados por MS.³⁹

Uma fonte ambiente envolve a aplicação direta da amostra nas condições atmosféricas, com mínimo ou nenhum pré-tratamento, para posteriormente ser analisada por MS. As amostras podem estar no estado líquido, sólido ou gasoso.^{35,40}

Outras vantagens relacionadas a esses métodos de ionização incluem a velocidade de análise, a especificidade química, baixos limites de detecção e experimentos MS/MS.³⁹

Algumas das fontes ambientes são: *electrospray ionization* (ESI), *paper spray ionization* (PSI), *desorption electrospray* (DESI), *direct analysis in real time* (DART),

low-temperature plasma (LTP), *dielectric barrier discharge ionization* (DBDI) e *extractive electrospray ionization* (EESI).⁴⁰

1.3.1.1 Ionização por *Electrospray* (ESI)

A ionização por *electrospray* acoplada a um espectrômetro de massas foi desenvolvida inicialmente por Yamashita e Fenn, em 1984.⁴¹ Neste método a solução é nebulizada para a formação de uma pulverização de gotículas. O solvente é então evaporado, os íons moleculares em fase gasosa e gerados em pressão atmosférica são introduzidos no analisador.³⁹

Os analitos que podem ser ionizados por ESI são desde pequenas espécies inorgânicas ou orgânicas até macromoléculas como polímeros, ácidos nucleicos e proteínas.⁴²

Inicialmente a amostra é dissolvida em um solvente volátil e transportada por um capilar submetido a um potencial elétrico positivo ou negativo que varia de 2 a 5 Kv, sobre pressão atmosférica. Comumente, o líquido passa através do tubo do capilar com um fluxo de 1 a 10 $\mu\text{L min}^{-1}$. O elevado potencial aplicado no fluido induz a acumulação de carga no final do capilar em que são formadas as gotas enriquecidas de íons positivos ou negativos. Sob a influência do forte campo elétrico ocorre a deformação das gotas na forma do cone de Taylor. Um gás é injetado coaxialmente permitindo a dispersão do *spray* de gotas carregadas. As gotas passam através de um fluxo de gás nitrogênio (gás inerte) aquecido para o solvente ser evaporado, conseqüentemente diminuem de tamanho e sua carga por unidade de volume aumenta.^{41,43} Devido à diminuição contínua do tamanho das gotículas há um grande aumento do campo elétrico na superfície, ocasionando um fenômeno chamado de explosão coulômbica. Dessa forma, são liberados íons protonados ($[\text{M}+\text{H}]^+$) ou desprotonados ($[\text{M}-\text{H}]^-$) para serem analisados (**Figura 10**).^{37,43}

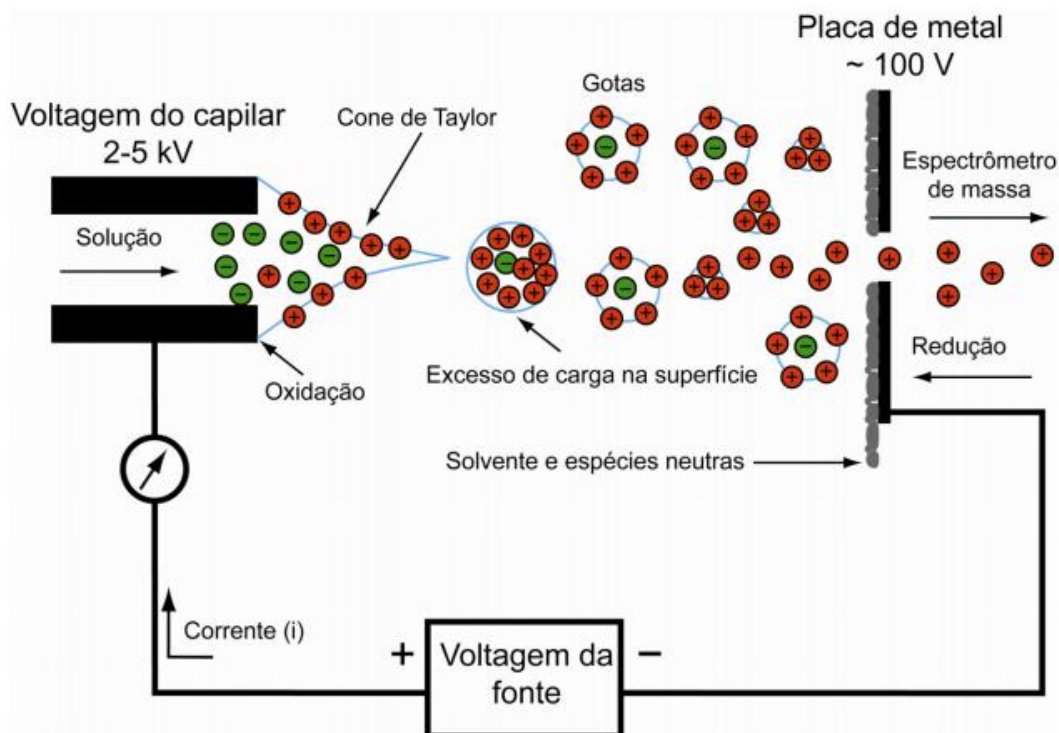


Figura 10. Diagrama do método ionização por *Eletrospray*.³⁷

Na técnica de ESI, os íons também podem se apresentar na forma de adutos, onde são coordenados por cátions ou ânions, por exemplo o $[M+Na]^+$, $[M+K]^+$, $[M+NH_4]^+$ ou $[M+Cl]^-$.³⁷

O solvente utilizado na dissolução da amostra comumente é um solvente orgânico como o metanol, isopropanol ou acetonitrila. Para facilitar a protonação das moléculas pode ser adicionado nessa solução o ácido fórmico ou ácido acético no modo positivo de ionização. No modo negativo de ionização pode ser adicionada uma solução de amônia ou uma amina volátil para auxiliar na desprotonação das moléculas do analito.⁴¹

Uma particularidade do ESI é a habilidade de gerar uma distribuição de íons multiplamente carregados em uma faixa de m/z reduzida. Além disso, é um método de ionização que não fornece muitas fragmentações dos íons moleculares e muitas vezes conservam, inclusive, as ligações fracas. Porém, a energia disponível devido à elevada carga dos íons moleculares favorece a colisão induzida por dissociação (CID).⁴¹

1.3.2 Analisadores de Massas

Um analisador de massas possui a finalidade de separar os átomos, moléculas ou dímeros de acordo com sua massa.⁴¹

Atualmente, todos os analisadores de massas têm sua funcionalidade baseada no eletromagnetismo e por isso, é necessário que haja íons para ocorrer a separação. Uma fonte de íons acoplada ao analisador fornece então, os íons que serão separados de acordo com a razão massa/carga (m/z).⁴¹

O poder de resolução do analisador está relacionado diretamente com a determinação da composição estrutural de moléculas na mistura por meio da diferenciação m/z dos íons formados.³⁹

1.3.2.1 Espectrometria de Massas por Ressonância Ciclotrônica de Íons com Transformada de Fourier (FT-ICR MS)

O princípio da ressonância ciclotrônica de íons (ICR) foi desenvolvido por Lawrence e colaboradores no ano de 1930. Em 1950, Sommer e colaboradores introduziram a técnica de ICR na espectrometria de massas e sua junção com a transformada de Fourier (FT) foi realizada por Comisarow e Marshall em 1974.⁴¹

A técnica de ressonância ciclotrônica de íons por transformada de Fourier (FT-ICR) fornece muitas informações por medição em segundos e isso tem aumentado o interesse e a utilização desse método. Áreas de aplicações dessa técnica são comumente em pesquisas em proteômica, metabolômica, análises em produtos naturais e complexos não covalentes.⁴⁴

Recentemente, o FT-ICR MS tem permitido a identificação de constituintes químicos em misturas orgânicas complexas na química forense como na identificação de *designer drugs*,^{18,20} e de canabinóides na maconha.¹⁹

Essa técnica fornece a caracterização de milhares de compostos a nível molecular com alto grau de confiança. O FT-ICR MS possui uma ampla faixa de detecções simultâneas com uma ultra alta poder de resolução de massa ($m/\Delta m_{50\%} > 300\ 000$ a 9,4 T, em que m é a massa do íon e $\Delta m_{50\%}$ é a largura total de um pico do espectro de massa a meia altura máxima do pico), resolução de massa (menor diferença de massa entre dois picos de igual magnitude tal que o vale entre eles é uma fração especificada da altura do pico: $m_2 - m_1 > 0.003$ Da), e precisão de

massa (ppm ou rms) que permite a separação e detecção de milhares de íons produzidos por compostos específicos.^{41,45}

O analisador de massas armazena íons na cela de ICR que é constituída de três pares de placas opostas usadas para o aprisionamento, excitação e detecção dos íons que estão relacionados com o movimento ciclotrônico do íon (**Figura 11**).⁴¹

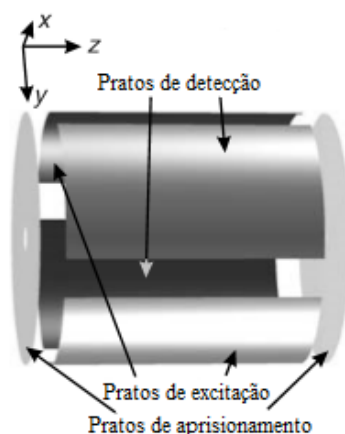


Figura 11. Esquema de um analisador FT-ICR.⁴¹

A técnica de FT-ICR ocorre baseada em uma série de eventos. Inicialmente há a formação de íons externa ao detector. Sequencialmente o arrefecimento/focalização/acumulação dos íons, transmissão dos íons para a cela de ICR na presença de um campo magnético (*penning trap*), seleção dos íons de m/z desejados, excitação dipolar, detecção analógica dipolar com conversões e armazenamento analógico digital simultâneos do sinal analógico no domínio do tempo, apodização (método de processamento de sinal), aplicação da transformada de Fourier, magnitude computacional e conversão para frequência m/z em relação aos picos espectrais externos e internos.⁴⁵

O campo magnético causa aos íons um movimento circular com uma frequência de acordo com seus valores m/z que independe de suas velocidades.⁴¹

Um íon de massa m e carga q move-se em num plano perpendicular à direção de um campo magnético espacialmente uniforme B . Íons positivos e negativos realizam uma órbita de sentidos opostos (**Figura 12**).⁴⁵

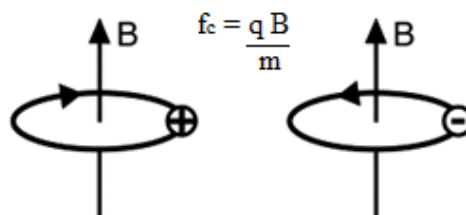


Figura 12. Movimento ciclotrônico dos íons submetidos a um campo magnético espacialmente uniforme.⁴⁵

Todos os íons de mesmo m/z rodam com a mesma frequência ICR. Dessa forma, a frequência ciclotrônica (f_c) pode ser calculada pela **Eq. 1** e **Eq. 2** abaixo:⁴⁵

Eq. 1

$$f_c = \frac{qB}{m}$$

Eq. 2

$$\frac{f_c}{2\pi} = \frac{1.535611 \times 10^7}{m/z}$$

Essa rotação ciclotrônica do íon inicialmente é desordenada e por isso não gera um sinal elétrico observável para ser detectável, deve ser especialmente coerente, em um movimento sincronizado. Para detecção dos íons aprisionados na cela de ICR, um campo elétrico espacialmente uniforme (rf), com direção perpendicular ao campo magnético, é aplicado nos dois pratos de excitação, tornando o movimento do íon detectável. O raio do movimento ciclotrônico do íon de mesma frequência ICR que a frequência da voltagem rf aumenta devido à excitação, o que faz com que os íons se aproximem dos pratos de detecção.^{41,45}

Uma vez que os íons possuem diferentes frequências ICR que dependem da sua relação m/z , cada frequência irá corresponder a uma m/z . Em sequência, os pratos de detecção captam os sinais gerados de todos os pacotes de íons excitados que se movimentam pela órbita da cela de ICR. Cada feixe irá induzir um sinal em domínio de tempo que é resultado da corrente proveniente da detecção de uma imagem oscilante da carga ao se aproximar dos condutores que estão opostos e paralelos.^{41,46}

Pela aplicação da transformada de Fourier de um sinal de ICR digitalizado em domínio do tempo, um espectro de frequência é obtido, o qual por sua vez pode ser convertido em um espectro de massas (m/z) após uma simples manipulação matemática.^{41,46}

1.3.2.2 Espectrometria de Massas em Tandem (MS/MS)

A espectrometria de massas em tandem (MS/MS) é uma importante ferramenta para a caracterização estrutural em que podem ser estudados os mecanismos de fragmentação de íons complexos na fase gasosa.⁴⁷

Nos experimentos MS/MS os íons de m/z pré-selecionados são inicialmente excitados por absorção de fótons, captura ou transferência de elétrons, ou por colisões com moléculas de gás neutras ou com uma superfície.⁴⁷

A fragmentação na fase gasosa de íons complexos está relacionada com a quantidade de energia interna necessária para ocorrer o processo de fragmentação na escala de tempo do instrumento analítico.⁴⁷

A técnica de espectrometria de massas por ressonância ciclôtrica de íons com transformada de Fourier (FT-ICR MS) tem sido bastante aplicada para estudar a energia e a dinâmica da fragmentação dos íons.^{47,48,49,50}

O híbrido triplo quadrupolo-FT-ICR permite uma seleção inicial de íons, fragmentação externa (MS^n) e dados dependentes MS^n . Assim, é realizada de forma automatizada a ultra alta resolução, alta precisão de massa e MS^n em diversas aplicações.⁴⁴

Os raios ciclôtricos dos íons são aumentados até que eles possam colidir com as paredes de impacto. Dessa forma, os íons serão retidos ou rejeitados seletivamente. Os íons selecionados na cela de ICR são fragmentados por dissociação por colisão induzida (CID) com moléculas neutras de gás.⁴⁴

2. CAPÍTULO 2: ANÁLISE QUALITATIVA DE SINTÉTICOS ALUCINÓGENOS POR *ELECTROSPRAY*

2.1 NBOMes

Uma recente classe de sintéticos alucinógenos são as N-2-metoxibenzil-feniletilaminas, sintetizada para fins de pesquisa do receptor agonista 5-HT_{2A} e

identificada inicialmente em 2003, por Ralph Heim da Universidade Livre de Berlim.^{31,51,52} Comumente conhecidas como NBOMe, essas substâncias são derivadas da família de alucinógenos 2C que são compostos com substituições metoxi nas posições 2 e 5, e comumente, com halogênio na posição 4 (**Figura 13**).³¹ **Erro! Indicador não definido.**

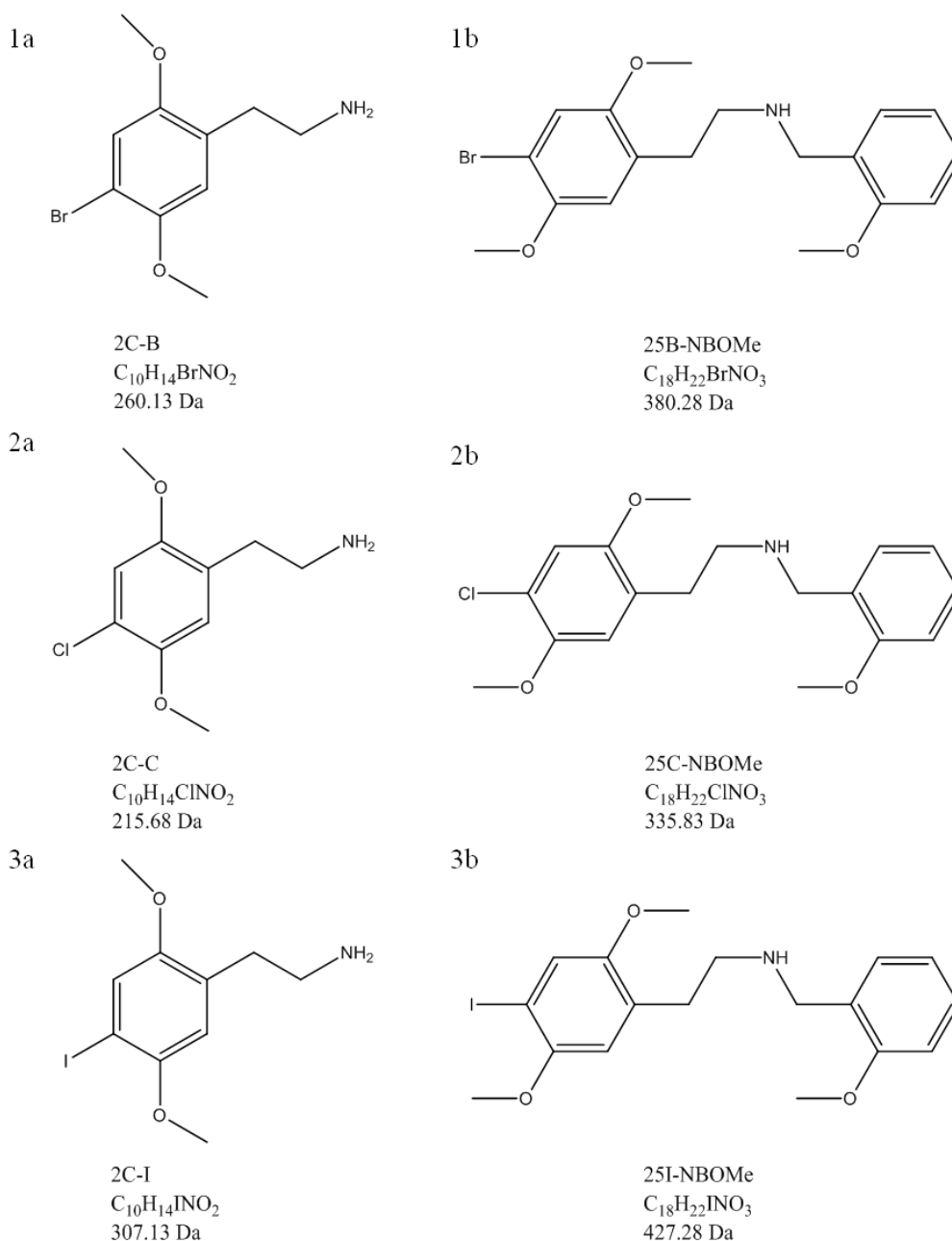


Figura 13. Exemplo de compostos da família 2C e seus respectivos derivados: **1a)** 2C-B (4-bromo-2,5-dimetoxifeniletilamina) **1b)** 25B-NBOMe (2-(4-bromo-2,5-dimetoxifenil)-N-[(2-metoxifenil)metil]etanoamina), **2a)** 2C-C (4-cloro-2,5-dimetoxifeniletilamina) e **2b)** 25C-NBOMe 2-(4-cloro-2,5-dimetoxifenil)-n-[(2-metoxifenil)metil]etanoamina, **3a)** 2C-I (4-iodo-2,5-dimetoxifeniletilamina) **3b)** 25I-NBOMe (2-(4-iodo-2,5-dimetoxifenil)-N-[(2 metoxifenil)metil]etanoamina).

Os NBOMes são comumente vendidos na forma pulverizada em selos de papéis de absorção (**Figura 14**), assim como o LSD e outras drogas de potencial alucinógeno, com efeitos psicotrópicos semelhantes, vendidos nos últimos anos como uma alternativa de “LSD legal”. Eles podem ser encontrados também nas formas em pó, líquido ou comprimido.^{31,53,54}



Figura 14. Selos de papéis de absorção decorados com vários padrões de trabalhos de arte.

Essa modificação na estrutura dos compostos 2C, intensifica os efeitos psicotrópicos das feniletilaminas. A dose psicoativa da maioria das drogas de abuso é maior que 10 mg, o que torna difícil de conter uma dose única no selo. Dessa forma, enquanto a dose para o 2C-I é de aproximadamente 20 mg, a dose para o 25I-NBOMe é menos de 1 mg.^{31,55}

O 25I-NBOMe quando se encontra na forma de pó, pode ser administrado via sublingual, em doses de 50-250 µg, enquanto em selos de papéis de absorção contém geralmente doses superiores como 500-800 µg, devido à baixa velocidade e extensão de absorção do princípio ativo.⁵⁶

Os NBOMes são compostos agonistas do receptor 5-HT_{2A} e por isso são capazes de causar alterações na cognição, efeitos sensoriais e somáticos e experiências místicas.³¹ O uso dos mesmos não possui finalidade terapêutica e entre seus efeitos incluem taquicardia, hipertensão arterial, agitação, agressividade, alucinações visuais e auditivas, convulsões, hipertermia, clonus, contagem de glóbulos brancos elevada, creatina quinase elevada, acidose metabólica, rabdomiólise, e lesão aguda renal.⁵⁷

Entre as substâncias pertencentes à classe dos NBOMes, três são as mais frequentemente detectadas que são o 25I-NBOMe, 25B-NBOMe e 25C-NBOMe (**Figura 13**).⁵⁷

Na Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 06, de 18 de fevereiro de 2014, realizada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) no Brasil, foram inclusos 11 NBOMes como o 25D-NBOMe, 25B-NBOMe, 25C-NBOMe, 25E-NBOMe, 25I-NBOMe, 25N-NBOMe, 25P-NBOMe, 25T2-NBOMe, 25T4-NBOMe, 25T7-NBOMe e 25H-NBOMe na lista de substâncias entorpecentes, psicotrópicas, precursoras e outras sob Controle Especial, da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998.⁵⁸

Uma variedade de pesquisas foi realizada para identificar as principais substâncias psicoativas presentes nos selos de papéis.^{18,20,53,53,59} Coelho Neto (2015)⁵³ analisou diretamente 77 selos de papéis de absorção por espectrometria de ATR-FTIR. Os resultados obtidos foram que em 66,7% das amostras continham um ou mais tipos de NBOMes e também foi detectado o composto metalilescalina, uma droga psicodélica de estrutura semelhante à da mescalina. A presença dessas substâncias foi confirmada a partir das técnicas de CG-EM ou CL-EM.⁵³ Carvalho et al. (2016)¹⁸ aplicaram diretamente 6 amostras de selos em PSI-MS (*Paper spray ionization*) e obtiveram como resultado a detecção das substâncias como o LSD, DOC, DOB, 25C-NBOMe, 25B-NBOMe e 25I-NBOMe. Essas pesquisas a grande heterogeneidade de substâncias encontradas nos selos de papéis de absorção.

2.2 Objetivos

2.2.1 Objetivos gerais

Identificar e caracterizar o perfil químico de drogas sintéticas presentes em selos de papéis de absorção apreendidos pela Polícia Civil do Estado do Espírito Santo por meio da técnica de ESI(+)-FT-ICR MS e mostrar a variedade de NSP presente na caracterização dessas amostras no Estado.

2.2.2 Objetivos específicos

- Caracterizar o perfil químico de amostras de selos de papéis de absorção apreendidas no Estado do Espírito Santo por ESI(+)-FT-ICR MS;
- Identificar a fórmula molecular e o grau de instauração a partir dos dados de ESI FT-ICR MS e propor estruturas químicas para as principais substâncias presentes em amostras de drogas sintéticas.

2.3 Parte Experimental

2.3.1 Materiais

60 amostras de selos de papéis de absorção (nomeadas como Se1 a Se60) foram fornecidas pelo Laboratório de Química Legal da Superintendência da Polícia Civil do Estado do Espírito Santo. Metanol, ácido fórmico (HCOOH), arginina e NaTFA (todos de grau HPLC e fornecidos pela *Sigma-Aldrich Chemicals*, EUA) foram usados para as análises de ESI(+)-FT-ICR MS. Para experimentos ESI(+)-MS/MS foram utilizadas soluções padrões de 25B-NBOMe, 25C-NBOMe e 25I-NBOMe (fornecidos pela *Sigma-Aldrich Chemicals*, EUA). Todos reagentes foram utilizados conforme recebidos.

2.3.2 Análises por ESI(+)-FT-ICR MS e ESI(+)-MS/MS

As amostras foram preparadas em metanol em uma concentração de $1 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ (1 mg do selo imerso em 1 mL do solvente). O processo de extração foi realizado por 30 min. Posteriormente, foi feito o processo de diluição das amostras e obtido inicialmente uma solução intermediária e, depois, a solução final. A solução intermediária foi obtida a partir de 100 μL da solução inicial em um balão de 10 mL em metanol. Sequencialmente, adicionou-se 10 μL da solução intermediária com 4 μL de ácido fórmico e em seguida completou-se a 1 mL com metanol, para aquisição no modo ESI(+). Os padrões dos 25B-NBOMe, 25C-NBOMe e 25I-NBOMe, com concentrações iniciais de 1 mg/mL em metanol, foram diluídos em soluções de 0,05 mg/mL em metanol, para experimentos ESI(+)-MS/MS.

O espectrômetro de massas (modelo 9.4 T Solarix, Bruker Daltonics, Bremen, Alemanha) foi realizado em uma faixa dinâmica de aquisição de íons de m/z 200-1200. A solução foi injetada na fonte de ESI a um fluxo de $10 \mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$. A faixa dinâmica de aquisição de íons na cela de ICR foi de m/z 200-1500. Os demais parâmetros da fonte de ESI são: **i**) voltagem no capilar (cone): - 3600 V; **ii**) *End Plate Offset* = - 500 V; **iii**) temperatura e fluxo do gás de secagem: 250 °C e $3 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$; **iv**) pressão do gás nebulizador: 1,5 bar; **v**) *skimmer* = 8 V e **vi**) *collision voltage* = - 1 V. Na transmissão de íons, o tempo de acumulação de íons no hexapolo (*ion accumulation time*) foi de 0,035 s. Os espectros ESI(+)-FT-ICR foram adquiridos a partir da acumulação de 32 scans com um domínio de tempo de 4M (*mega-point*).

Antes da aquisição, o equipamento foi externamente calibrado a partir de uma solução de D-arginina para ESI(+). Um poder de resolução $m/\Delta m_{50\%} = 550\,000$ (o qual $\Delta m_{50\%}$ é a largura do pico completo no meio-pico máximo de m/z 400) e uma precisão de massa de $< 1-3$ ppm que fornece as fórmulas moleculares inequívocas para íons moleculares de carga única. As estruturas propostas para cada fórmula foram designadas utilizando a base de dados do *ChemSpider* (www.chemspider.com). O grau de insaturação para cada molécula foi deduzida diretamente pelo valor do DBE de acordo com a equação $DBE = c - h/2 + n/2 + 1$, em que c , h , e n são os números de átomos de carbono, hidrogênio, e nitrogênio, respectivamente, na fórmula molecular.²²

Os experimentos de espectrometria de massa em tandem (MS/MS) foram realizados em um analisador quadrupolo acoplado com o espectrômetro de massas FT-ICR. O espectro ESI(+)-MS/MS foi adquirido para o 25B-NBOMe, 25C-NBOMe e 25I-NBOMe (íons de m/z 380, 336 e 428) para amostras reais usando: taxa de fluxo de perfusão de $10\ \mu\text{L}\ \text{min}^{-1}$; voltagem capilar de $-3,9\ \text{kV}$; temperatura de nebulização de $250\ ^\circ\text{C}$; argônio como gás de colisão; tempo de acumulação do íon de $1\ \text{s}$; janela de isolamento $2,0$ (m/z unidade); e $15-23\%$ da energia de colisão.

2.4 Resultado e Discussão

2.4.1 ESI(+)-FT-ICR MS

A técnica ESI(+)-FT-ICR MS mostrou-se eficaz na identificação de substâncias presentes nos selos de papéis de absorção. Nos 60 tipos distintos de selos e de diferentes apreensões foi proposta a identificação do total de 12 compostos classificados como droga de abuso. O 25I-NBOMe foi a substância mais encontrada nos selos, em 90% das 60 amostras, seguindo a cocaína (25%), o 25C-NBOMe (15%), bk-MDEA (8%), 3C-BZ e DOC (7%), 25B-NBOMe (5%), LSD (3,33%), JWH-122 e JWH-073 (3%), JWH-210 e cetamina (2%). A relação de frequência em que essas substâncias detectadas se apresentaram nas amostras é descrita no gráfico da **Figura 15**.

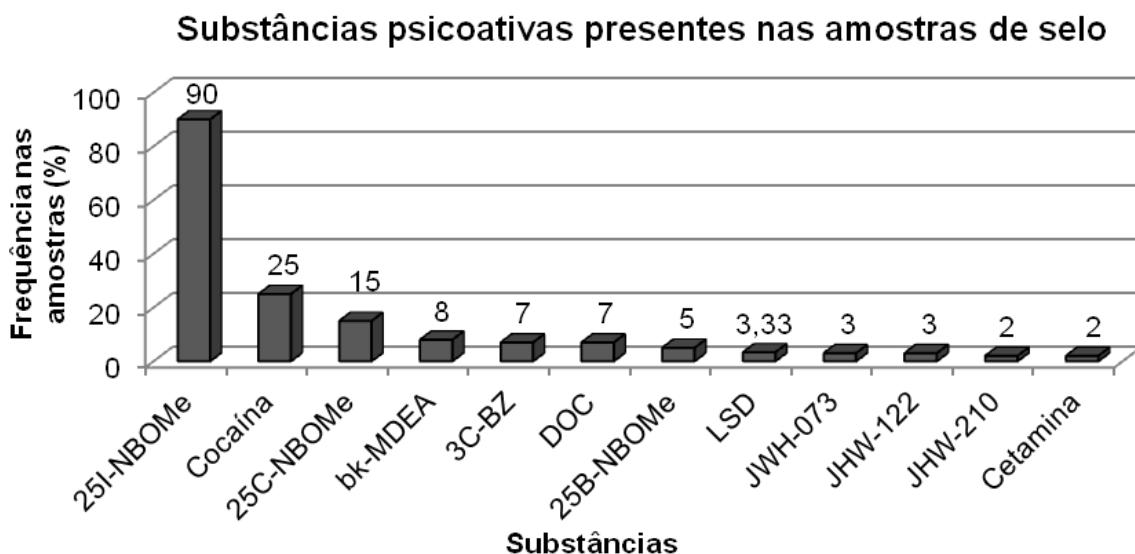
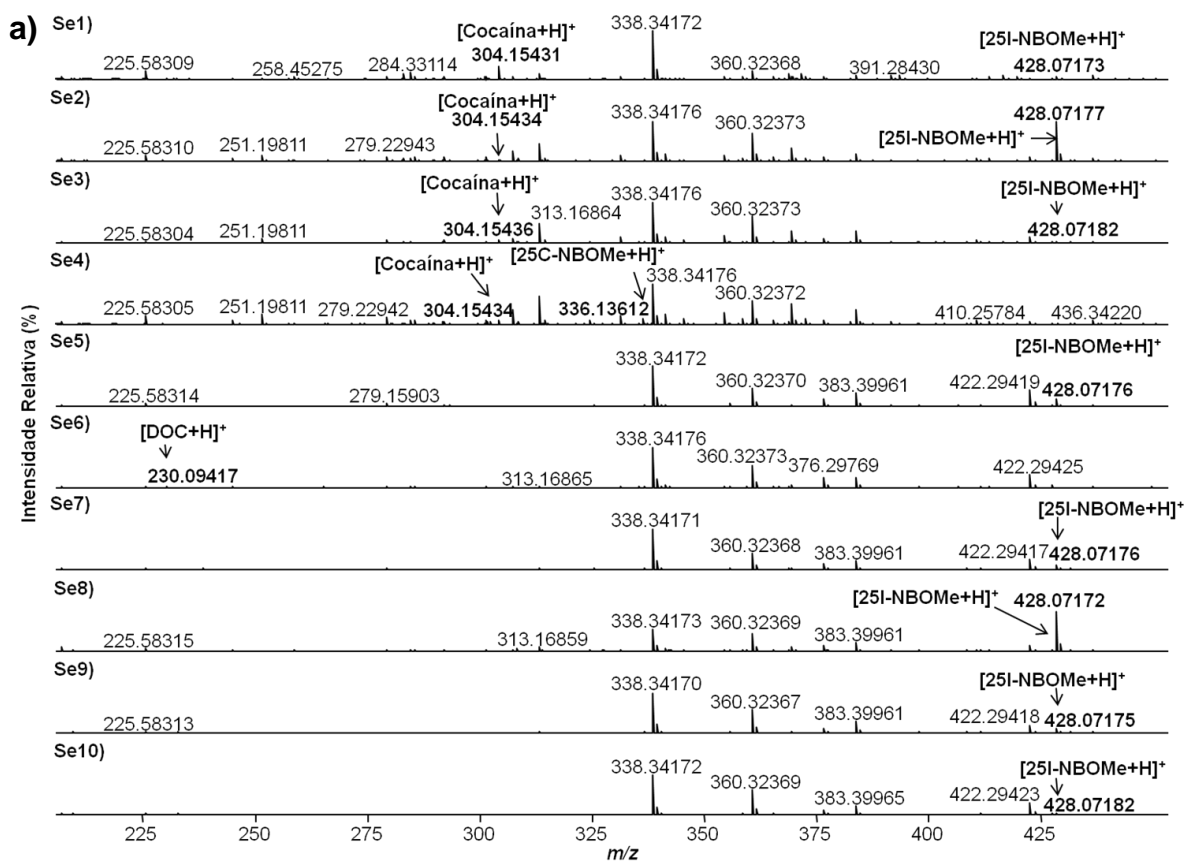
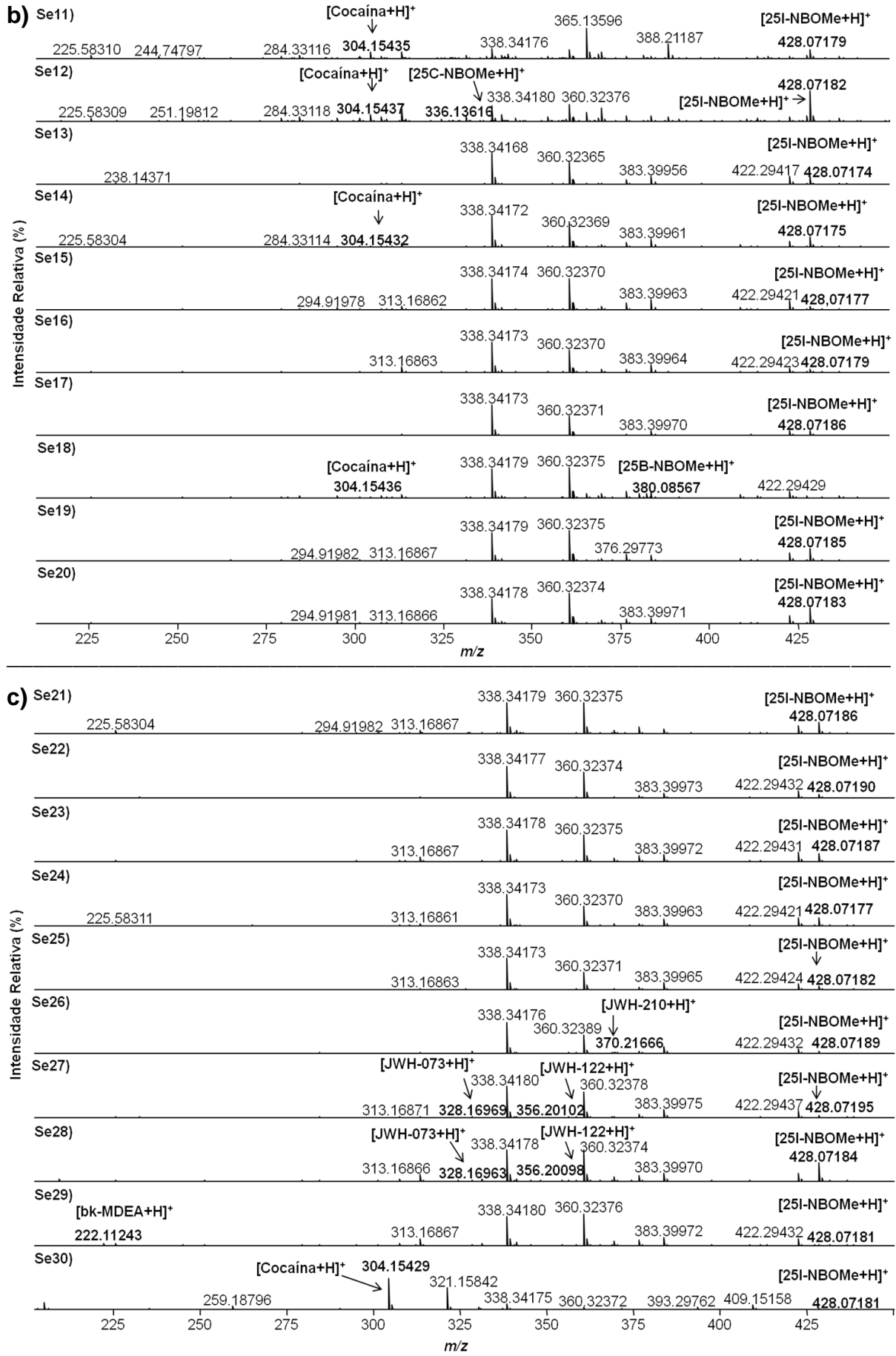
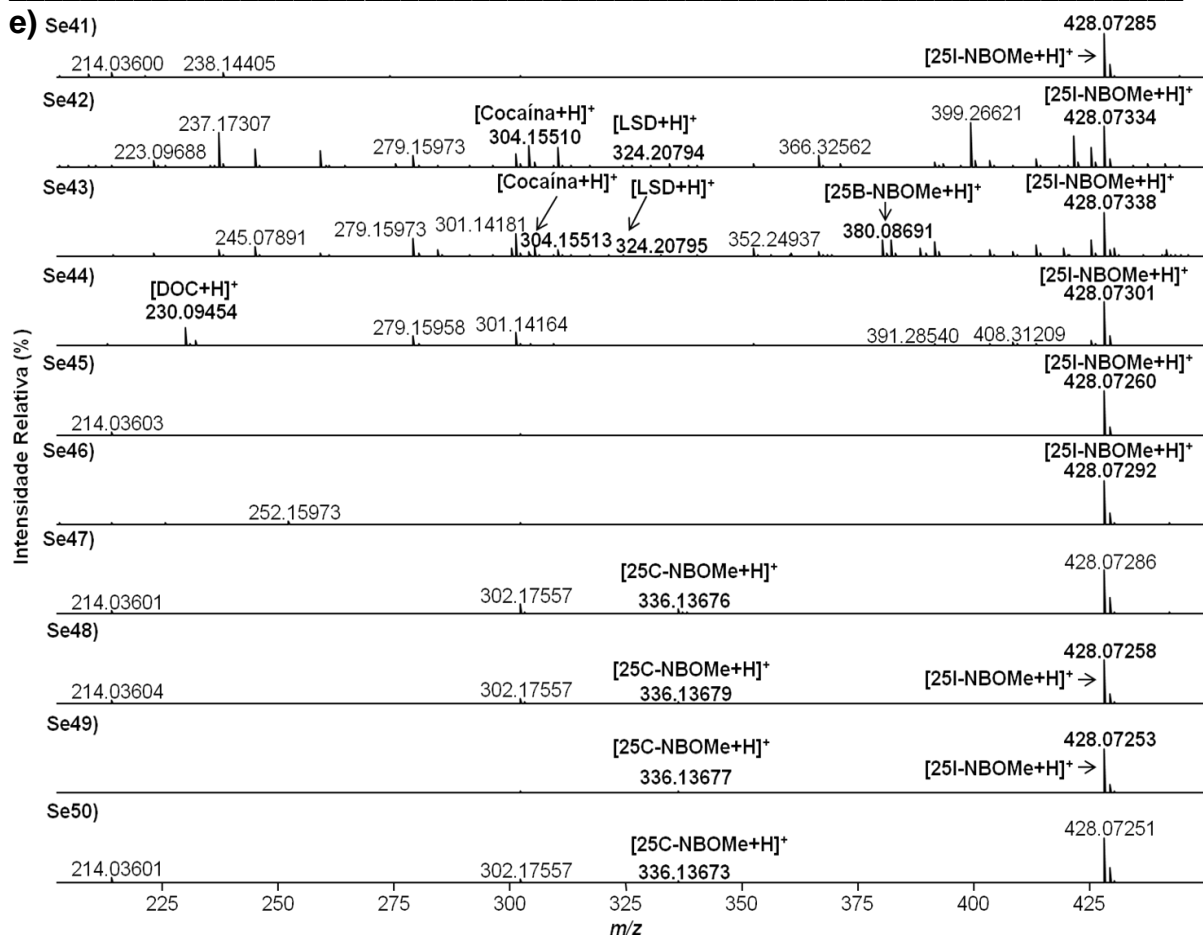
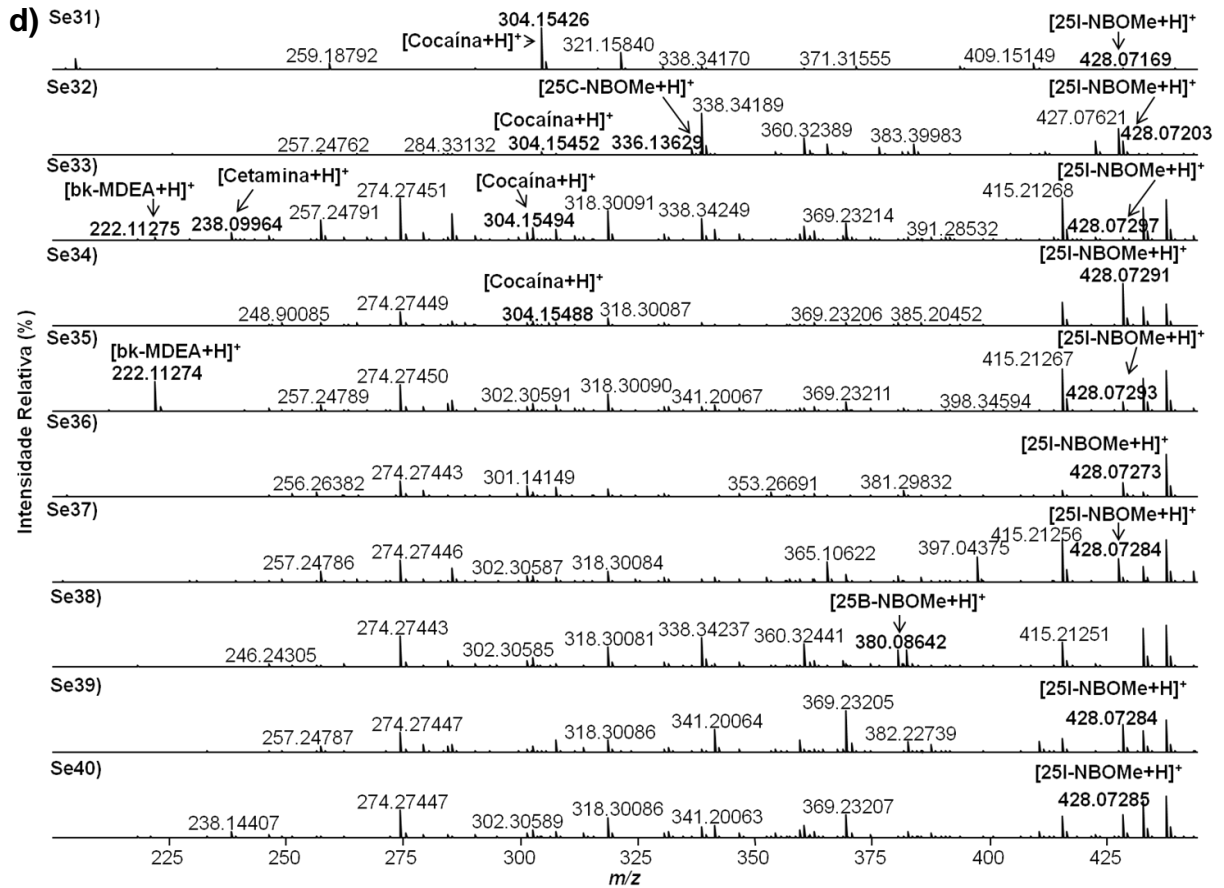


Figura 15. Relação de frequência de substâncias detectadas nas amostras.

Os espectros de ESI(+)-FT-ICR MS para as 60 amostras (Se1 a Se60) são mostrados nas **Figuras 16a-f**. As substâncias foram identificadas como cátions $[M+H]^+$, com valores m/z na faixa de 200 a 450, intensidade relativa (RI) > 2% e com erro de massa < 3 ppm. Essas informações acrescentadas do DBE e das estruturas químicas dos 12 compostos estão descritos na **Tabela 3**.







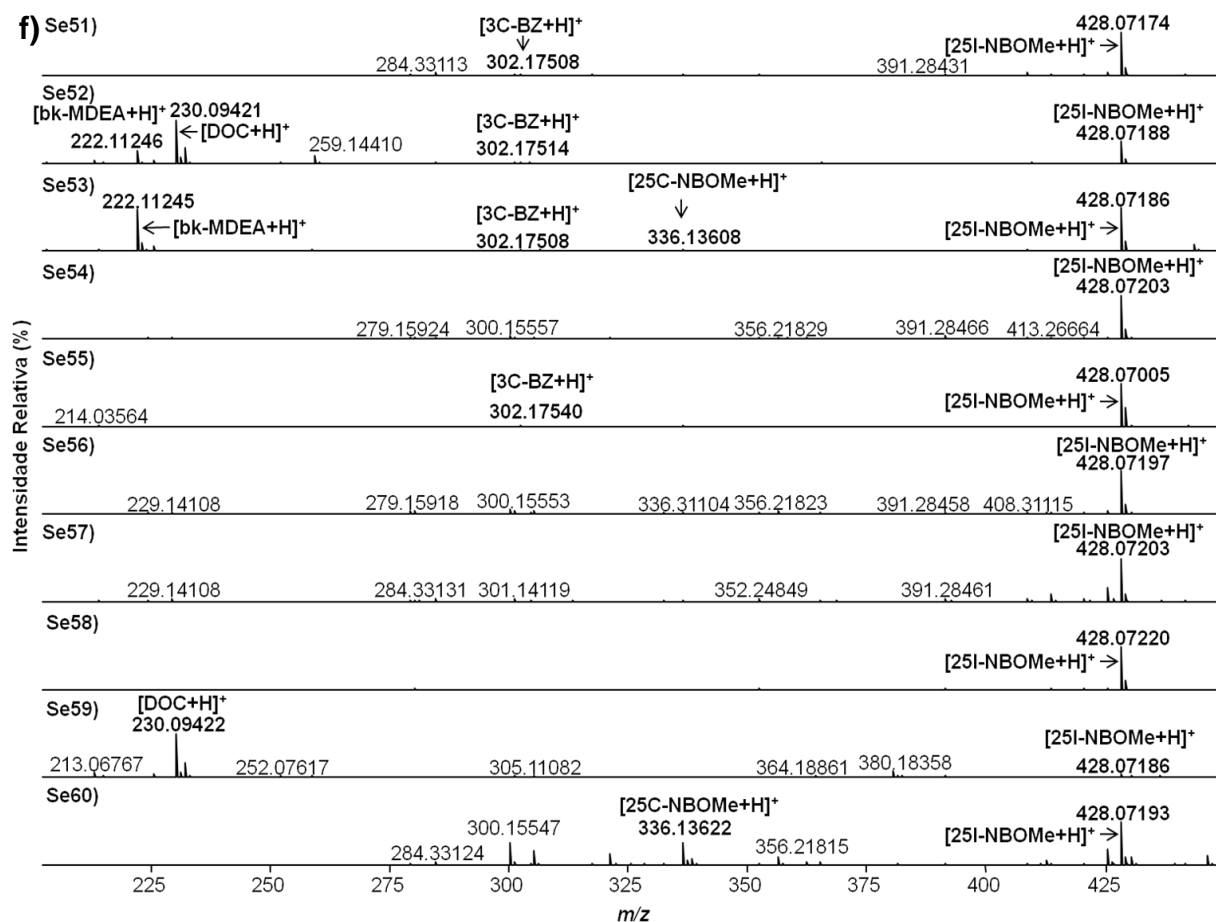
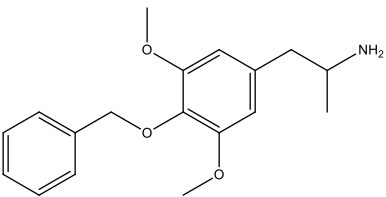
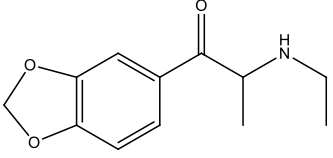
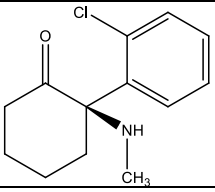
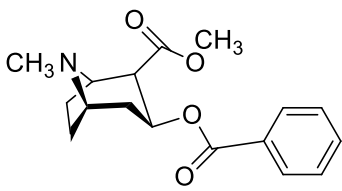
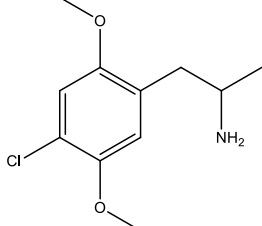
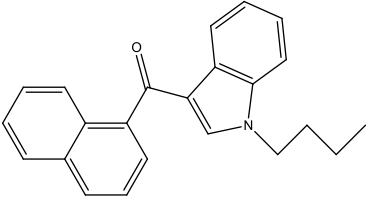
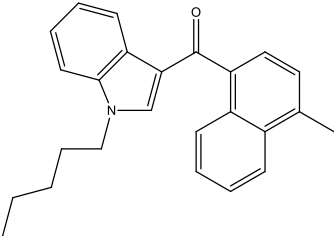
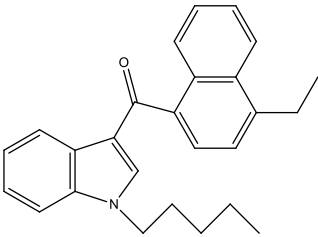
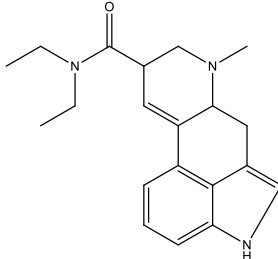


Figura 16. Espectros ESI(+)-FT-ICR MS das 60 amostras de selos de papéis de absorção contendo as 12 substâncias encontradas.

Tabela 3. Fórmula molecular, valores m/z medidos e teóricos, erro de massa (ppm), DBE e as estruturas químicas dos 12 compostos identificados por ESI(+)-FT-ICR MS.

Nome	Estrutura Química	$[M+H]^+$	m/z medido	m/z teórico	Erro (ppm)	D B E	Amostra
25B-NBOMe		$[C_{18}H_{22}BrNO_3 + H]^+$	380,08567	380,08558	-0,24	8	Se18, Se38, Se43
25C-NBOMe		$[C_{18}H_{22}ClNO_3 + H]^+$	336,13608	336,13610	0,04	8	Se4, Se12, Se32, Se47-50, Se53, Se60
25I-NBOMe		$[C_{18}H_{22}INO_3 + H]^+$	428,07172	428,07171	-0,02	8	Se1-3, Se5, Se7-17, Se19-46, Se48, Se49, Se51-60

3C-BZ		$[C_{18}H_{23}NO_3+H]^+$	302, 17508	302, 17507	-0,01	8	Se51-53, Se55
bk-MDEA		$[C_{12}H_{15}NO_3+H]^+$	222, 11246	222, 11247	0,05	6	Se29, Se33, Se35, Se52, Se53
Cetamina		$[C_{13}H_{16}ClNO+H]^+$	238, 09964	238, 09932	-1,36	6	Se33
Cocaína		$[C_{17}H_{21}NO_4+H]^+$	304, 15434	304, 15433	-0,02	8	Se1-4, Se11, Se12, Se14, Se18, Se30-34, Se42, Se43
DOC		$[C_{11}H_{16}ClNO_2+H]^+$	230, 09422	230, 09423	0,06	4	Se6, Se44, Se52, Se59
JWH-073		$[C_{23}H_{21}NO+H]^+$	328, 16963	328, 16959	-0,13	1 4	Se27, Se28
JWH-122		$[C_{25}H_{25}NO+H]^+$	356, 20098	356, 20089	-0,24	1 4	Se27, Se28
JWH-210		$[C_{26}H_{27}NO+H]^+$	370, 21666	370, 21654	-0,31	1 4	Se26

LSD		$[C_{20}H_{25}N_3O+H]^+$	324, 20794	324, 20704	-2,78	1 0	Se42, Se43
-----	---	--------------------------	---------------	---------------	-------	--------	---------------

A cocaína (m/z 304), definida como um alcalóide tropano de DBE = 8, foi a segunda droga de abuso mais detectada nas 60 amostras e de acordo com pesquisas, é uma das drogas mais consumidas no mundo nos últimos anos. Esse composto é classificado como um estimulante do SNC.⁶⁰

O 3C-BZ ou 4-benziloxi-3,5-dimetoxianfetamina (m/z 302), detectado em 4 selos, de DBE = 8 devido à presença de dois grupos fenilas. Essa droga psicodélica ainda não é proscrita na legislação brasileira e possui efeitos bastante similares ao do LSD.^{63,63} Outra *designer drug* presente foi a bk-MDEA (m/z 222) conhecida também como etilona, detectada em 5 amostras, que possui efeitos estimulantes e alucinógenos, o último devido à semelhança estrutural com as feniletilaminas alucinógenas.⁶¹ O bk-MDEA foi incluído na Lista de Substâncias Sujeitas a Controle Especial no Brasil, RDC nº 08, de 13 de fevereiro de 2015.⁶²

O DOC foi encontrado em 4 selos e é uma droga alucinógena pertencente à classe das anfetaminas que atua na atividade do receptor 5-HT_{2A}. Alguns dos efeitos desejados pelos usuários incluem fantasias, bem-estar, relaxamento, estado de alerta, além da apreciação da música e movimentos. Pode ser administrado por insuflação nasal ou via oral quando em pó ou sublingual em selos de papéis de absorção.^{63,64} O DOC foi incluído na Lista de Substâncias Sujeitas a Controle Especial no Brasil, pela RDC nº 44, de 02 de julho de 2007.⁶⁵

O LSD (m/z 324) é uma droga alucinógena com efeitos potentes de euforia, psicose, sinestesia, transtorno do pensamento, distorções de tempo, etc.⁶⁶ A molécula dessa droga de abuso possui DBE = 10 devido à presença do ciclohexano (DBE = 1), grupo indol (DBE = 6), cetona (DBE = 1) e da pirrolina (DBE = 2). Esse composto não se apresentou frequente nas amostras analisadas, presente em apenas uma amostra, e pode-se dizer que, diante das pesquisas, foi devido a essa substituição do LSD pelas NSP. A recorrente substituição do LSD pelos NBOMes é de grande preocupação, devido aos efeitos similares e somáticos do LSD. Os NBOMes são propensos a causar efeitos tóxicos, independentemente da dose, e

com o aumento da severidade proporcional ao da dose.³¹

A cetamina (m/z 238) tem atraído muito interesse entre os pesquisadores do mundo devido ao crescente consumo pelas pessoas. Essa substância foi encontrada em apenas um selo analisado e possui poderosos efeitos tanto alucinógenos como estimulantes. O uso dessa substância é permitido pela ANVISA somente para fins anestésicos, utilizada por médicos ou veterinários. Sendo assim, a mesma deve ser prescrita com cuidado, pois pode causar casos de abuso e dependência.^{67,68}

Os canabinóides sintéticos (JHW-073, JWH-122 e JWH-210) também foram detectados nas amostras Se26-28. Essas substâncias de potencial alucinógeno possuem efeitos similares aos da maconha, porém de maior intensidade.³²

2.4.2 ESI(+)-MS/MS

Os experimentos CID foram realizados com intuito de confirmar a estrutura e conectividade dos compostos dos NBOMes, estabelecendo uma comparação entre as amostras reais e o padrão do referido composto. Os espectros ESI(+)-MS/MS referentes às amostras e aos padrões estão ilustrados na **Figura 17a-f**. Observa-se que os perfis de fragmentação dos padrões de 25B-NBOMe, 25C-NBOMe e 25I-NBOMe são similares aos da amostra contendo os mesmos.

Os íons dos 25C-, 25I- e 25B-NBOMes apresentaram perfis de fragmentações similares, os quais foram agrupados por formarem dois fragmentos principais. A protonação proposta nesse caso ocorre no nitrogênio, devido ao par de elétrons não ligantes presente. O esquema geral das possíveis rotas de fragmentação é ilustrado na **Figura 18**. Observa-se que devido à quebra da ligação α -amina há a formação dos fragmentos F_1 e F_2 . O fragmento F_1 é obtido com a carga positiva no grupo amina, a partir da perda neutra de $C_8H_{10}O$ (m/z 122), formando os íons m/z 258 (25B-NBOMe), m/z 214 (25C-NBOMe) e 306 (25I-NBOMe). Enquanto no fragmento F_2 , há formação do carbocátion a partir da perda neutra de $C_8H_{11}NO$ (m/z 137), formando os íons m/z 243 (25B-NBOMe), m/z 199 (25C-NBOMe), e m/z 291 (25I-NBOMe).

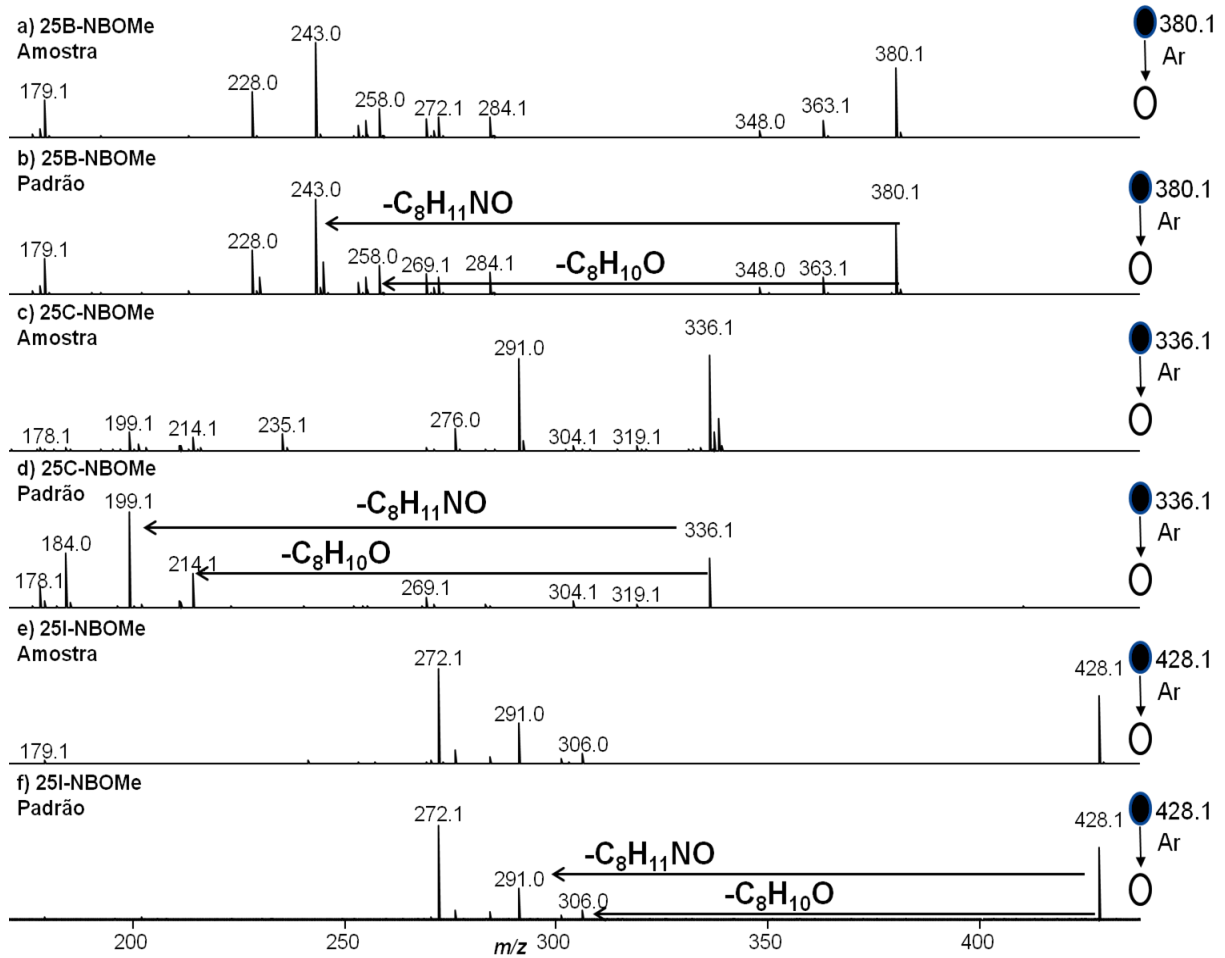
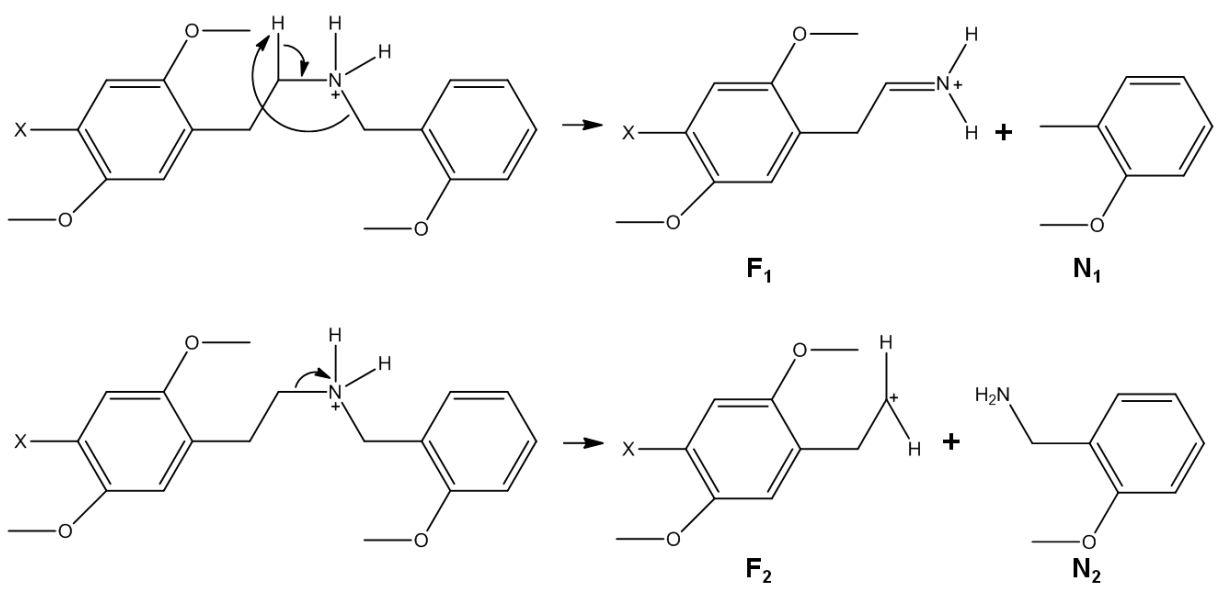


Figura 17. Espectros de ESI(+)-MS/MS para os íons de m/z 380 (25B-NBOMe), m/z 336 (25C-NBOMe) e m/z 428 (25I-NBOMe).



Nome	X	F ₁ (m/z)	N ₁ (MM)	F ₂ (m/z)	N ₂ (MM)
25B-NBOMe	Br	258	122	243	137
25C-NBOMe	Cl	214	122	199	137
25I-NBOMe	I	306	122	291	137

Figura 18. Possíveis vias de fragmentação dos NBOMes por ESI(+)-MS/MS.

2.5 Conclusão do Capítulo 2

No capítulo 2 descreve-se a análise qualitativa de 60 selos de papel de absorção pela técnica ESI(+)-FT-ICR MS. O método propôs a identificação de 12 drogas de abuso, em que a maioria pertence à classe das *designer drugs* (25I-NBOMe, cocaína, 25C-NBOMe, bk-MDEA, 3C-BZ, DOC, 25B-NBOMe, LSD, JWH-122, JWH-073, JWH-210 e cetamina). Entre essas, o 25I-NBOMe foi a substância mais encontrada nos selos. Os resultados das análises comprovaram a recorrente utilização de NSP e sua variedade presente em selos, que antigamente eram mais restritos a conter majoritariamente o LSD.

3. CAPÍTULO 3: ANÁLISE QUALITATIVA DE CANABINÓIDES SINTÉTICOS EM MISTURAS VEGETAIS POR *ELECTROSPRAY*

3.1 Canabinóides Sintéticos

A planta *Cannabis sativa* L., conhecida mundialmente como *marijuana*, possui grande potencial terapêutico e psicotrópico. Contém mais de 421 substâncias químicas, a partir das quais mais de 60 foram relatadas como canabinóides, em que o Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) é o principal canabinóide encontrado com a maior atividade psicoativa.⁶⁹ O termo canabinóide é atribuído ao grupo de moléculas compostas por 21 átomos de carbono presentes na *Cannabis sativa* L., comumente compostos por um ciclohexeno, benzeno e tetraidropirano (**Figura 17**); e adicionalmente, pelos seus produtos de transformação.⁷⁰

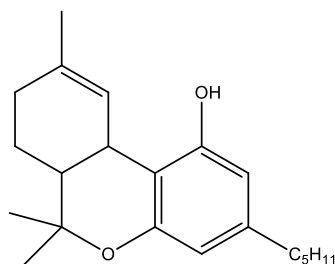


Figura 19. Estrutura química de molécula do tipo canabinóide.

Nas últimas décadas, compostos análogos ao Δ^9 -THC foram sintetizados para explorar o sistema endocanabinóide como tendo potenciais efeitos psicoterapêuticos. Esse acontecimento deu início à classe dos canabinóides sintéticos (CSs). Os CSs representam o mais recente advento das *designer drugs*, que são drogas criadas ou modificadas estruturalmente de modo a dificultar a detecção pelos métodos analíticos convencionais, e burlar a legislação vigente, facilitando assim, o mercado ilícito.^{71,72,73} Os CSs vêm ganhando enorme popularidade por tentar imitar os efeitos do Δ^9 -THC, que é uma das drogas mais consumidas no mundo.¹⁵

Na Europa, a partir do ano de 2001, os CSs eram livremente comercializados como drogas não proscritas. Eles foram principalmente nomeados como “*Spice*” e “*K2*”, vendidos como incenso e extratos de folhas, que poderiam ter embalagens metálicas ou não (**Figura 14**).⁷³



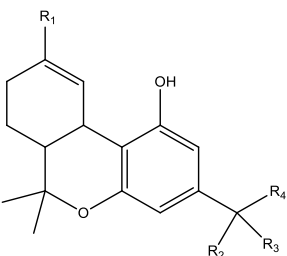
Figura 20. Exemplos de amostras de mistura vegetal contendo CSs popularmente conhecidos como *Bong Basic* ou *Extremely*.

Atualmente, os CSs são sintetizados em laboratórios clandestinos provenientes principalmente da China. Depois disso, eles são dissolvidos em

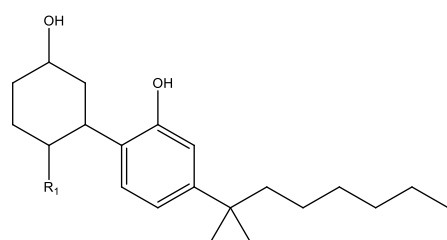
solventes orgânicos (etanol, acetona ou metanol) e pulverizados em uma mistura vegetal seca, a qual também pode ter efeitos psicotrôpicos intrínsecos. Entre os produtos naturais que podem ser misturados com o CSs, destacam-se: *Melissa*, *Mentha*, *Thymus*, Damiana, Indian Warrior, Lion's Tail, Baybean, Blue Lotus, baunilha e mel.^{13,74}

Existem mais de 400 CSs diferentes e podem ser classificados em seis grupos, de acordo com as estruturas químicas das moléculas.^{15,17,75} As principais classes de CSs são: i) os canabinóides clássicos (HU-210, AM-906 e O-1184) - que têm a estrutura química semelhante ao do Δ^9 -THC, no entanto, os seus efeitos psicotrôpicos são maiores (de 100 a 800 vezes);^{15,75} ii) não-clássicos (CP-47,497-C8, CP-55,940 e CP-55,244);⁷⁵ iii) híbridos (AM-4030) - uma combinação de CSs clássicos e não-clássicos;⁷⁵ iv) aminoalquilindóis - em que os CSs podem ser subdivididos em naftoilindóis (JWH-018, JWH-073, JWH-398, JWH-122, JWH-210, JWH-081 e JWH-200), fenilacetilindóis (JWH-250 e JWH-251); naftilmetilindóis (JWH-175, JWH-184 e JWH-185) e benzoilindóis (AM-694 e RSC-4); e ciclopropilindóis (UR-144 e XRL-11), adamantoilindóis (AB-001 e AM-1248), indol carboxamida (APICA e STS-135);^{75,76,77} v) eicosanoides - incluem compostos como a anandamida e o seu análogo;⁷⁵ e vi) outras classes de CSs como diarilpirazóis, naftoilopirróis, naftilmetilo indenos e derivados de indazol 3-carbonilo (THJ-2201).^{75,77}

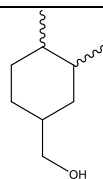
Tabela 4. Classificação dos Canabinóides.^{75,76}

Classificação dos Canabinóides	Nome	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
i) Canabinóides clássicos					
	HU-210	-CH ₂ OH	-CH ₃	-CH ₃	-(CH ₂) ₅ CH ₃
	Δ^9 -THC	-CH ₃	-H	-H	-(CH ₂) ₃ CH ₃

ii) Canabinóides não-clássicos



CP-55,244



-

-

-

CP-55,940

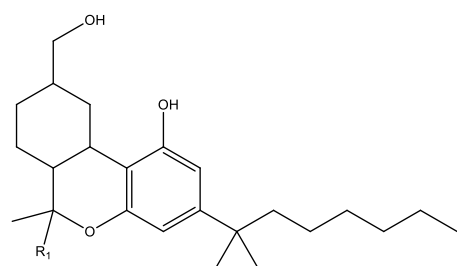
-(CH₂)₃OH

-

-

-

iii) Híbridos



AM-4030

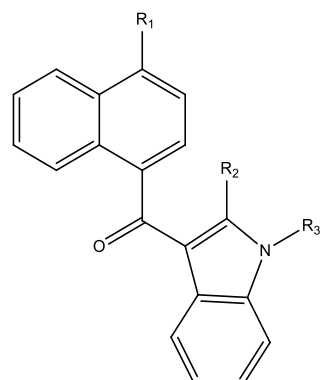
-CHCHCH₂OH

-

-

-

iv) Aminoalquilindóis: naftoilindóis



JWH-018

-H

-H

-(CH₂)₄CH₃

-

JWH-073

-H

-H

-(CH₂)₃CH₃

-

JWH-081

-OCH₃

-H

-(CH₂)₄CH₃

-

JWH-122

-CH₃

-H

-(CH₂)₄CH₃

-

JWH-210

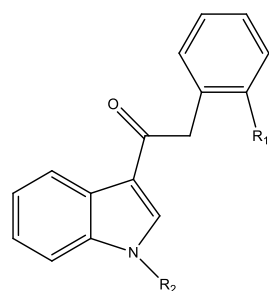
-CH₂CH₃

-H

-(CH₂)₄CH₃

-

Aminoalquilindóis: fenilacetilindóis



JWH-250

-OCH₃-(CH₂)₄CH₃

-

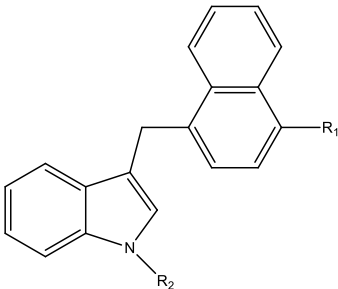
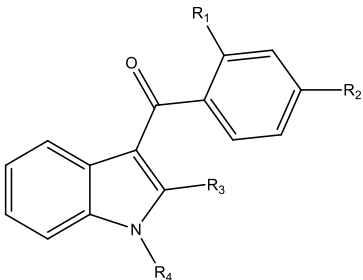
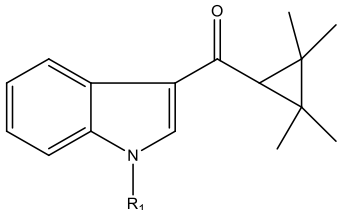
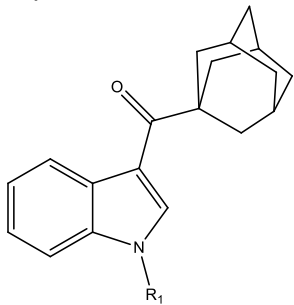
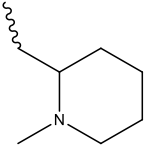
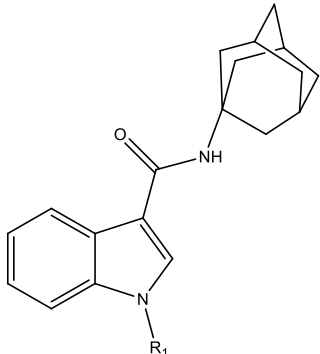
-

JWH-251

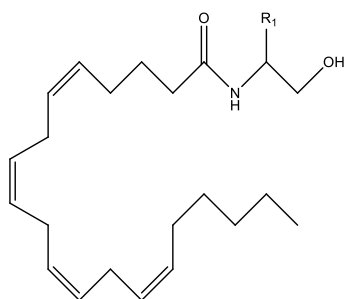
-CH₃-(CH₂)₄CH₃

-

-

Aminoalquilindóis: naftilmetilindóis					
	JWH-175	-H	(CH ₂) ₄ CH ₃	-	-
	JWH-184	-CH ₃	(CH ₂) ₄ CH ₃	-	-
	JWH-185	-OCH ₃	(CH ₂) ₄ CH ₃	-	-
Aminoalquilindóis: benzóilindóis					
	RCS-4	-H	-OCH ₃	-H	(CH ₂) ₄ CH ₃
	AM-694	-I	-H	-H	-(CH ₂) ₅ F
Aminoalquilindóis: ciclopropilindóis					
	UR-144	-(CH ₂) ₄ CH ₃	-	-	-
	XLR-11	-(CH ₂) ₅ F	-	-	-
Aminoalquilindóis: adamantoilindóis					
	AB-001	-(CH ₂) ₄ CH ₃	-	-	-
	AM-1248		-	-	-
Aminoalquilindóis: indol carboxamida					
	APICA	-(CH ₂) ₄ CH ₃	-	-	-
	STS-135	-(CH ₂) ₅ F	-	-	-

v) Eicosanoides



AM-356

-CH₃

-

-

-

Devido aos CSs apresentarem um alto risco para a saúde das pessoas e considerando o crescimento do número de usuários atribuído a seus efeitos psicotrópicos potentes, vários métodos analíticos⁷⁸⁻⁹⁰ têm sido empregados na detecção de CSs.

Entre eles estão a espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIV),⁷⁹ eletroforese capilar (EC),⁷⁹ cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas (CL-EM),^{79,80,81,84} cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG-EM),^{83,84,89} cromatografia gasosa com detector de ionização em chama (CG-DIC),⁸⁴ cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE),⁸⁵ cromatografia em camada delgada (CCD),⁸⁵ espectrometria de massas por ionização por dessorção a laser assistida por matriz (MALDI-MS),⁸⁶ espectrometria de massas por análise direta em tempo real (DART-EM),⁸⁷ espectrometria de massas por *paper spray* (PS-EM),⁹⁰ e espectroscopia por ressonância magnética nuclear (RMN).^{79,88} Entre os principais CSs identificados estão: JWH-018,^{80,81,82,83,84,85,86,80} JWH-073,^{82,83,84,85,86} JWH-081,^{85,86} JWH-200,^{82,85} JWH-210,^{85,86} AM-2201,^{85,88} JWH-015,⁸⁷ JWH-019,⁸⁵ JWH-122,⁸⁶ AM-694,⁸⁴ JWH-019,⁸¹ JWH-250,^{84,85} RCS-8,⁸⁵ UR-144⁸⁹ e XLR-11.⁸⁹ Além disso, o teste de cores Duquenois-Levine, que é usado para identificar Δ^9 -THC, fornece resultados negativos para os CSs.⁷⁷⁷⁷

Neste trabalho, a técnica de infusão direta ESI-FT-ICR MS foi aplicada para identificação química dos ingredientes ativos, que são os CSs, e dos excipientes presentes nas nove amostras de extratos vegetais fornecidas pelo Instituto Nacional de Criminalística (INC), Brasil.

3.1.1 Efeitos dos CSs no organismo

Os CSs produzem efeitos fisiológicos e psicoativos semelhantes ao Δ^9 -THC, mas com maior intensidade e duração, o que pode resultar em severos danos à saúde humana.^{13,73}

Os principais efeitos clínicos no sistema nervoso central causado pelos CSs são convulsões, agitação, ansiedade, irritabilidade, sedação, paranoia e psicose. No sistema cardiovascular são taquicardia, arritmia, dor no peito, enfarte do miocárdio e pressão arterial elevada. No sistema gastrointestinal incluem náuseas e vômitos. Além desses sintomas, o uso recreacional pode resultar em uma lesão renal aguda, hipocalcemia, hiperglicemia, dilatação da pupila, hipertermia, abstinência e dependência.¹⁵

3.1.1.1 Sistema Endocanabinóide

O sistema endocanabinóide é composto pelos receptores canabinóides, respectivos ligantes endógenos e enzimas de produção, transporte e degradação dos endocanabinóides.⁹¹

Em 1988, um sítio de ligação para o canabinóide Δ^9 -THC foi detectado no cérebro de ratos de laboratório. Posteriormente, foi encontrado outro receptor e dessa forma, o primeiro foi nomeado como CB1 e o segundo como CB2. O CB1 é o receptor de canabinóide mais abundante no cérebro, encontrado principalmente nos neurônios pré-sinápticos, e o CB2 está presente nas células do sistema imunológico. Esses receptores pertencem à família dos receptores de membrana-ligados-a-proteína G e a ativação dos mesmos está relacionada com a inibição da adenilato-ciclase, o fechamento dos canais de cálcio, a abertura dos canais de potássio e a estimulação de proteínas quinases.⁹²

O CB1 é responsável, sobretudo, pelo controle motor, resposta emocional, aprendizagem e memória, comportamentos orientados por objetivos, homeostase energética e funções cognitivas superiores. Consequentemente, esse receptor está associado aos efeitos psicotrópicos ocasionados pelos canabinóides que entre eles estão as alterações do humor, da percepção e audição, e cognições visuais. Enquanto o CB2 é expresso principalmente no sistema imunológico em que se observa o aumento de sua expressão em estados de dores crônicas. Esses

receptores estimulam, então, o movimento espontâneo das células do sistema imunológico e a liberação de substâncias imunomoduladoras.^{17,91}

Os CSs são agonistas parciais dos receptores canabinóides. Eles têm maior afinidade para os receptores CB1 do que Δ^9 -THC, e alguns também têm maior afinidade para CB2, como JWH-015 e JWH-133. Por outro lado, o JWH-018 é cinco vezes mais potente do que o Δ^9 -THC. Além disso, alguns canabinóides que estão presentes na maconha, como o canabidiol, têm o efeito antagônico ao Δ^9 -THC, e são responsáveis pela redução dos seus efeitos psicoativos. Esse fato justifica a maior toxicidade, geralmente registrado para usuários CSs.^{15,17}

3.2 Objetivos

3.2.1 Objetivos gerais

Caracterizar o perfil químico de misturas vegetais apreendidas pelo Instituto Nacional de Criminalística de Brasília por meio da técnica de ESI(\pm) FT-ICR MS e propor um novo método analítico para a identificação de canabinóides sintéticos.

3.2.2 Objetivos específicos

- Determinar o perfil químico de extratos de misturas vegetais por ESI (\pm) FT-ICR MS;
- Identificar a fórmula molecular e o grau de instauração a partir dos dados de ESI-FT-ICR MS e propor estruturas químicas para as principais substâncias presentes nas amostras;
- Realizar experimentos de fragmentação (MS/MS) para os CSs identificados.

3.3 Parte Experimental

3.3.1 Materiais

Nove amostras de extratos de diferentes marcas de misturas de ervas foram fornecidas pelo INC de Brasília, e rotuladas como S1, S2, S3, S4, S5, S6, S7, S8 e S9. Metanol, ácido fórmico (HCOOH), arginina, NaTFA e hidróxido de amônio (NH₄OH) (todos de grau HPLC e fornecido pela Sigma-Aldrich Chemicals, EUA) foram usados nas análises ESI-FT-ICR MS. Todos reagentes foram usados

exatamente conforme recebidos.

3.3.2 Análises por ESI(±)-FT-ICR MS e ESI(+)-MS/MS

Os extratos de CSs foram preparados em 0,5 mg mL⁻¹ em metanol e basificado com 4 µL de NH₄OH para análises no ESI no modo íon-negativo, ESI(-), e acidificado com 4 µL de ácido fórmico para análises do ESI no modo íon-positivo, ESI(+). Em ambos os casos, a taxa do fluxo na fonte ESI foi de 6 µL min⁻¹.

O espectrômetro de massas (modelo 9.4 T Solarix, Bruker Daltonics, Bremen, Alemanha)^{18,19,21} foi realizado em uma faixa dinâmica de aquisição de íons de m/z 154–1200. As condições da fonte ESI foram: **i)** pressão do gás nebulizador: 1,4 bar; **ii)** voltagem no capilar: ±3,5-4,0 kV; **iii)** temperatura de transferência no capilar 200-250 °C; **iv)** tempo de acumulação de íons: 0,010-0,020 s. O espectro de massa ESI(±)-FT-ICR foi adquirido a partir da acumulação de 32 scans com um domínio de tempo de 4 M (*mega-point*). Todos os espectros de massa foram calibrados externamente utilizando NAFTA para ESI(-) e arginina para ESI(+). Um poder de resolução $m/\Delta_{m50\%} = 550\,000\text{-}580\,000$ (o qual $\Delta_{m50\%}$ é a largura do pico completo no meio-pico máximo de m/z 400) e uma exatidão de massa de < 1-2 ppm fornecem as atribuições para fórmulas moleculares inequívocas para íons moleculares de carga única. Os espectros de massa ESI(-) foram adquiridos e processados com um algoritmo personalizado desenvolvido especificamente para dados de petróleo usando o *software* Composer (Sierra Analytics, Pasadena, CA, EUA), devido ao grande número de sinais detectado. Os dados de MS foram processados e a composição elementar da amostra foi determinada através da medição dos valores de m/z . As distribuições de classe foram construídas em gráficos para promover a interpretação dos resultados. Em ambos os modos de ionização, ESI (±), as estruturas propostas para cada fórmula foram designadas utilizando a base de dados do ChemSpider (www.chemspider.com). O grau de insaturação para cada molécula pode ser deduzida diretamente pelo valor do DBE de acordo com a equação $\text{DBE} = c - h/2 + n/2 + 1$, em que c , h , e n são os números de átomos de carbono, hidrogênio, e nitrogênio, respectivamente, na fórmula molecular.²²

Os experimentos de espectrometria de massa em tandem (MS/MS) foram realizados em um analisador quadrupolo acoplado com o espectrômetro de massas FT-ICR. O espectro ESI(+)-MS/MS foi adquirido para sete CSs (íons de m/z 312,

330, 328, 356, 360, 370 e 372) usando: taxa de fluxo de perfusão de $5 \mu\text{L min}^{-1}$; voltagem capilar de 3,0 kV; temperatura de nebulização de $250 \text{ }^\circ\text{C}$; argônio como gás de colisão; tempo de acumulação do íon de 1 s; janela de isolamento 1,0 (m/z unidade); e 15–23% da energia de colisão.²²

3.4 Resultado e Discussão

3.4.1 ESI(+)-FT-ICR MS

A **Figura 21a-i** mostra os espectros ESI(+)-FT-ICR MS das nove amostras de extratos vegetais contendo os CSs. Um total de 11 CSs foi identificado. As fórmulas moleculares, valores m/z teóricos e medidos, erro de massa (ppm), DBE bem como as estruturas químicas dos 11 canabinóides estão descritos na **Tabela 5**. Todos os CSs identificados por ESI(+) são espécies nitrogenadas e excelentes bases de Lewis. Por conseguinte, eles são facilmente detectados no modo de ionização positiva. No modo ESI(+) foi identificado 11 canabinóides como cations $[\text{M}+\text{H}]^+$, com valores m/z na faixa de 300 a 400, intensidade relativa (RI) $> 2\%$ e com erro de massa menor que 1 ppm, **Figura 21** e **Tabela 5**.

A expansão da região de 328 a 330 m/z na **Figura 21a** mostra o perfil isotopólogo da molécula do JWH-073. Os sinais em m/z 328,16975 ($^{12}\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{NO}^+$), 329,17318 ($^{12}\text{C}_{22}^{13}\text{C}_1\text{H}_{22}\text{NO}^+$) e 330,17654 ($^{12}\text{C}_{21}^{13}\text{C}_2\text{H}_{22}\text{NO}^+$) correspondem aos isótopos M, M+1 e M+2, respectivamente, do JWH-073. A importância da ultra alta resolução da técnica FT-ICR MS permite facilmente distinguir misturas isobáricas (compostos com mesma massa nominal, mas com diferente massa exata), tais como os de m/z 330,17645 e 330,22302. Portanto, um resultado inequívoco também pode ser fornecido na identificação de outro canabinóide, o XLR-11, detectado como o cátion $[\text{M}+\text{H}]^+$ de m/z 330,22302 ($^{12}\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{FNO}^+$) com erro de massa de -0,76 ppm, ver a inserção na **Figura 21a**.

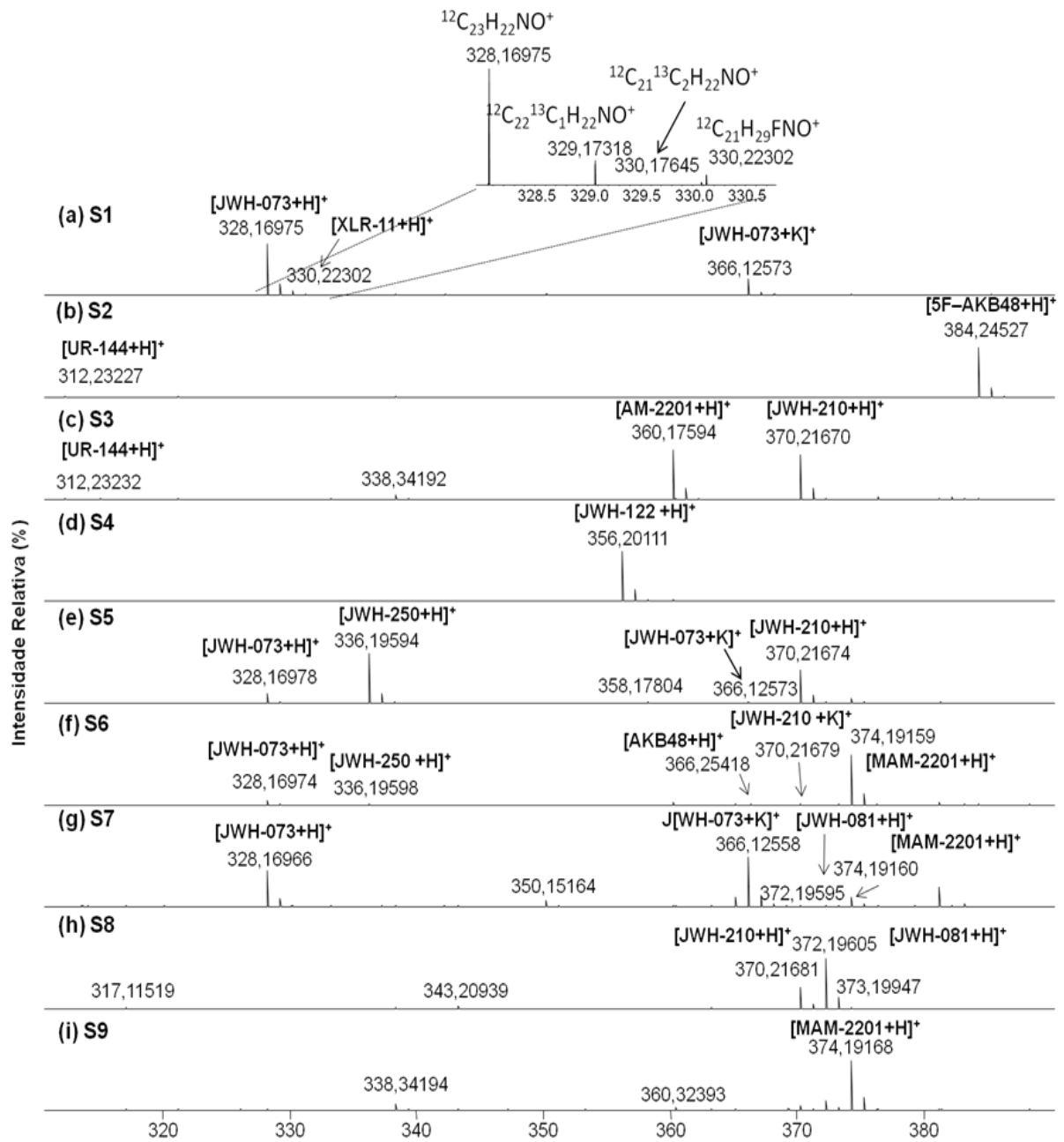
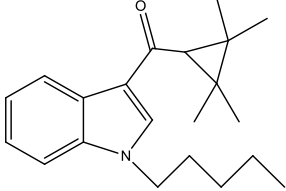
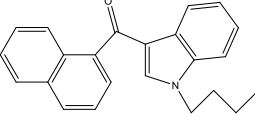
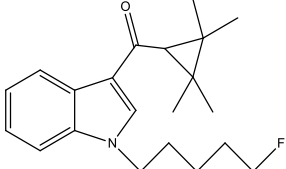
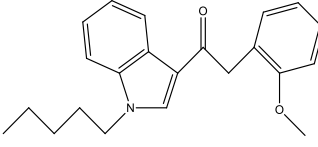
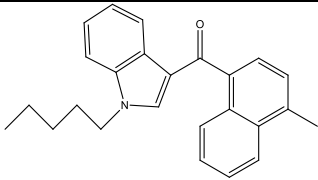
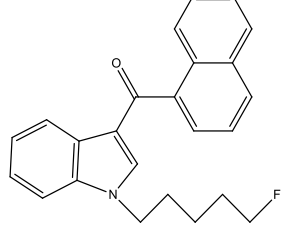
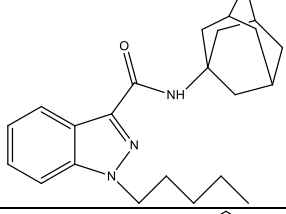
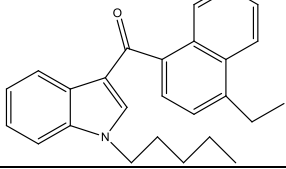
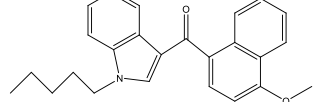
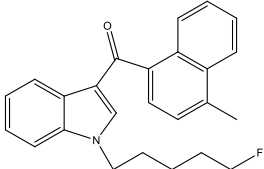
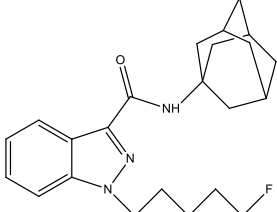


Figura 21. Espectros ESI(+)-FT-ICR MS dos nove extratos de vegetais.

Tabela 5. Fórmula molecular, valores m/z medidos e teóricos, erro de massa (ppm), DBE e as estruturas químicas dos 11 CSs identificados por ESI(+)-FT-ICR MS.

Nome *	Estrutura Química	[M+H] ⁺ , [M+K] ⁺ ou [2M+H] ⁺	m/z medido	m/z teórico	Erro (ppm)	D B E*	Amostra
UR-144		[C ₂₁ H ₂₉ NO+H] ⁺	312,23227	312,23219	-0,25	8	S2 e S3
JWH-073		[C ₂₃ H ₂₁ NO+H] ⁺	328,16975	328,16959	-0,49	14	S1, S5-7
		[C ₂₃ H ₂₁ NO+K] ⁺	366,12573	366,12547	-0,70	14	
		[C ₄₆ H ₄₂ N ₂ O ₂ +H] ⁺	655,33286	655,33191	-1,45	27	
XLR-11		[C ₂₁ H ₂₈ FNO+H] ⁺	330,22302	330,22277	-0,76	8	S1
JWH-250		[C ₂₂ H ₂₅ NO ₂ +H] ⁺	336,19594	336,19581	-0,40	11	S5 e S6
		[C ₄₄ H ₅₀ N ₂ O ₄ +H] ⁺	671,38551	671,38433	-1,75	21	S5
JWH-122		[C ₂₅ H ₂₅ NO+H] ⁺	356,20111	356,20089	-0,60	14	S4
		[C ₅₀ H ₅₀ N ₂ O ₂ +H] ⁺	711,39553	711,39451	-1,45	27	
AM-2201		[C ₂₄ H ₂₂ FNO+H] ⁺	360,17594	360,17582	-0,33	14	S3
AKB 48		[C ₂₃ H ₃₁ N ₃ O+H] ⁺	366,25418	366,25399	-0,52	11	S6
JWH-210		[C ₂₆ H ₂₇ NO+H] ⁺	370,21670	370,21654	-0,43	14	S3, S5, S6 e S8
		[C ₅₂ H ₅₄ N ₂ O ₂ +H] ⁺	739,42656	739,42581	-1,03	27	S3, S5 e S8
JWH-081		[C ₂₅ H ₂₅ NO ₂ +H] ⁺	372,19595	372,19581	-0,38	14	S7

MAM-2201		$[C_{25}H_{24}FNO + H]^+$	374,19159	374,19218	-0,33	14	S6, S7 e S9
5F-AKB48		$[C_{23}H_{30}FN_3O + H]^+$	384,24527	384,24457	-0,13	11	S2

*AM-2201: (1-(5-fluoropentil)-1H-indol-3-il)-1-naftalenil-metanona; AKB48: N-adamantil-1-pentilindazol-3-carboxamida; JWH-073: naftalen-1-il(1-butylindol-3-il)metanona; JWH-081: 4-metoxinaftalen-1-il-(1-pentilindol-3-il)metanona; JWH-122: 4-metilnaftalen-1-il-(1-pentilindol-3-il)metanona; JWH-210: 4-etilnaftalen-1-il-(1-pentilindol-3-il)metanona; JWH-250: 2-(2-metoxifenil)-1-(1-pentil-1-indol-3-il) etanona; MAM-2201: (1-(5-fluoropentil)-1H-indol-3-il)(4-metil-1-naftalenil)metanona; UR-144: (1-pentilindol-3-il)-(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metanona; XLR-11: (1-(5-fluoropentil)-1H-indol-3-il)(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metanona; 5F-AKB48: N-(1-adamantil)-1-(5-fluoropentil)indazol-3-carboxamida.

Dos 11 canabinóides detectados, nove são classificados de acordo com grupos estruturais pertencentes à família do aminoalquilindóis. Esses compostos são frequentemente encontrados nos produtos vegetais por serem mais fáceis de sintetizar em comparação às outras famílias existentes.¹⁷

Os canabinóides JHW-073 (m/z 328), JHW-081 (m/z 372), JWH-122 (m/z 356), JWH-210 (m/z 370), AM-2201 (m/z 360) e MAM-2201 (m/z 374) pertencem ao grupo do naftoilindóis. Todas as moléculas possuem DBE = 14. Esse valor se deve a presença dos grupos cetona (DBE = 1), naftenos (DBE = 7) e indol (DBE = 6). Já o JWH-250 (m/z 336 e DBE = 11) pertence ao grupo do fenilacetilindóis, enquanto que, os compostos UR-144 (m/z 312) e XLR-11 (m/z 330) correspondem ao ciclopropilindóis com DBE = 8. Os outros dois CSs restantes, 5F-AKB48 (m/z 384) e AKB48 (m/z 366), pertencem ao grupo do indazol carboxamidas, com presença de dois átomos de nitrogênio do ciclopropeno e DBE = 11, **Figura 21 e Tabela 5**.

Além da forma protonada $[M+H]^+$, a espécie JWH-073 foi identificada em outras duas formas: como aduto de potássio $[M+K]^+$ de m/z 366,12573 e como *cluster* $[2M + H]^+$ de m/z 655,33286. Os compostos JWH-210, JWH-122 e JWH-250 foram também detectados como *clusters* $[2M + H]^+$ de m/z 739,42656, 711,39553 e 671,38551, respectivamente, **Tabela 5**.

O JWH-073, íon $[C_{23}H_{21}NO+H]^+$ de m/z 328, foi o CS identificado na maioria das amostras (S1, S5, S6 e S7), seguido pelos canabinóides JWH-210 (amostras S3, S5, S6 e S8), MAM-2201 (amostras S6, S7 e S9), UR-144 (amostras S2 e S3),

JWH-250 (amostras S5 e S6), JWH-122 (amostras S4 e S8), XLR-11 (S1), AM-2201 (S3) e JWH-081 (S7).

No Brasil, o primeiro CS, o JWH-018, foi proscrito em 17 de junho de 2010, pela RDC nº 21.⁹³ Em outubro de 2014 e fevereiro de 2015, outros CSs foram incluídos na lista “F2” da ANVISA (JWH-073, JWH-081, JWH-122, JWH-210, JWH-250, AM-2201, MAM-2201, AKB48, 5F-AKB48, etc).^{62,94} Mais recente, foram adicionados à lista F2 o UR-144 e XLR-11 na RDC nº 13, de 24 de março de 2015.⁹⁵ Todos esses CSs, com exceção do JWH-018, foram identificados nesse trabalho, **Figura 21**.

Os CSs frequentemente identificados nas nove amostras de mistura vegetal foram JWH-073 e JWH-210. O primeiro apresenta alta afinidade para os receptores de canabinóides CB1 e CB2, análogo do JWH-018, e foi relatado pela primeira vez no ano de 1998.⁹⁶ Ambos os CSs (JWH-073 e JWH-210) apresentam atividade química no organismo superior ao da produzida pelo Δ^9 -THC (cerca de 4 vezes do Δ^9 -THC) e são responsáveis por causarem efeitos eufóricos e alucinógenos nos usuários.^{96,97} Para outros CSs, como os compostos JWH-122, AM-2201, e MAM-2201, pertencentes à primeira geração das aminoalquilindóis, eles apresentam efeitos similares ao Δ^9 -THC.⁷⁵ O JWH-122, encontrado nas amostras S4 e S8, teve sua maior popularidade em 2010 no Norte da Europa.^{76,77} Por fim, em 2015, Shanks et al.⁹⁸ relataram a morte de dois indivíduos que foram associados com XLR-11. Aqui, este composto é encontrado na amostra S1, **Figura 21a**.

Como muitas novas drogas sintéticas de abuso,^{18,29,99} os CSs também têm isômeros estruturais e posicionais (JWH-250, JWH-302, e JWH-201,^{100,101} 1-pentilindóis benzoilados,¹⁰² JWH-018¹⁰³ e JWH-081¹⁰⁴) que podem ou não serem regulamentados por lei. Neste caso, a identificação e diferenciação dos isômeros podem ser exploradas por técnicas analíticas inicialmente como passo de separação, tal como eletroforese capilar (CE), cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas (CL-EM), cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG-EM) e espectrometria de mobilidade iônica (IMS). Além disso, os padrões de referência têm um papel importante no presente estudo. Neste trabalho, os CSs também têm sua conectividade química explorada por experimentos ESI(+)-MS/MS.

3.4.2 ESI(+)-MS/MS

A **Figura 22a-g** ilustra os espectros ESI(+)-MS/MS dos setes canabinóides que podem ser agrupados em dois conjuntos baseados nos perfis de fragmentação observados nos experimentos CID. O primeiro grupo de CSs é composto por JWH-081, JWH-073, AM-2201, JWH-122 e JWH-210, **Figura 22a-e**, e eles foram agrupados por formarem dois fragmentos principais. O esquema geral da possível rota de fragmentação é ilustrado na **Figura 23a**. Observe que dois fragmentos são formados a partir da quebra da ligação α -carbonila, caso a carga permaneça no grupo indol.¹⁰⁵ Assim, os íons de m/z 214, 200, 232, 214 e 214 são formados a partir da fragmentação dos íons JWH-081, JWH-073, AM-2201, JWH-122 e JWH-210, respectivamente. Caso a carga fique no grupo benzoíla, os íons de m/z 185, 155, 155, 169 e 183 são produzidos a partir da fragmentação do JWH-081, JWH-073, AM-2201, JWH-122 e JWH-210, respectivamente,¹⁰⁶ **Figura 22a-e**. Para os compostos UR-144 e XLR-11, **Figura 22f-g**, o grupo benzoíla é substituído pelo grupo ciclopropil. Pode-se observar no espectro ESI(+)-MS/MS na **Figura 22f-g** que inicialmente ocorre a perda de H₂O [M-18] e perdas posteriores do grupos metil (CH₃), ocasionando a formação dos íons de m/z 294 e 279, para o UR-144, e os íons de m/z 312, 297 e 282, para o XLR-11. Da mesma forma como os CSs pertencentes ao primeiro grupo, esse grupo (formado pelo UR-144 e XLR-11) tem a fragmentação a partir do grupo carbonila, conforme ilustrado na **Figura 23b**, formando o íon de m/z 214 e 232 para o UR-144 e XLR-11,¹⁰⁷ respectivamente, **Figura 22f-g**.

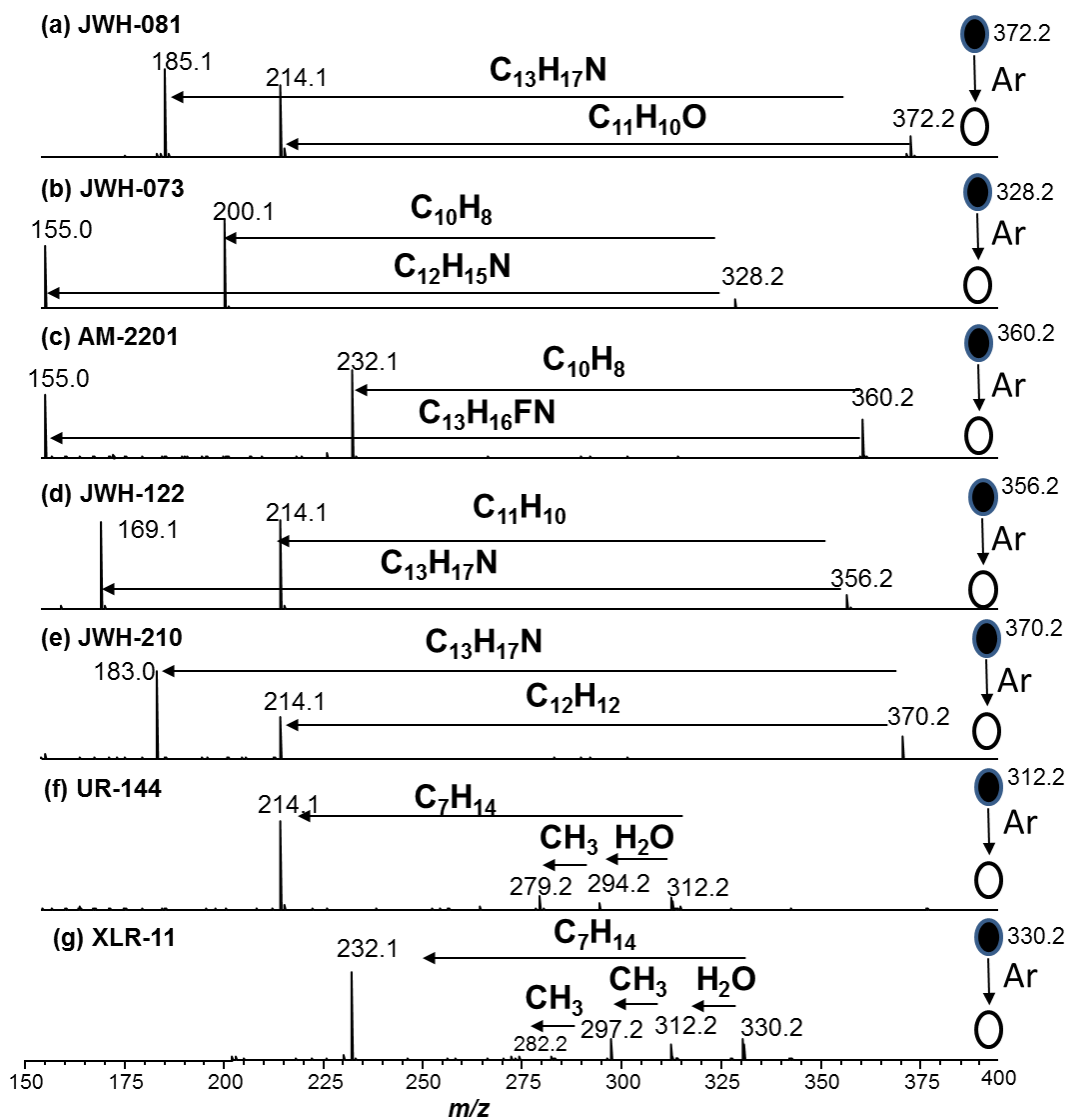
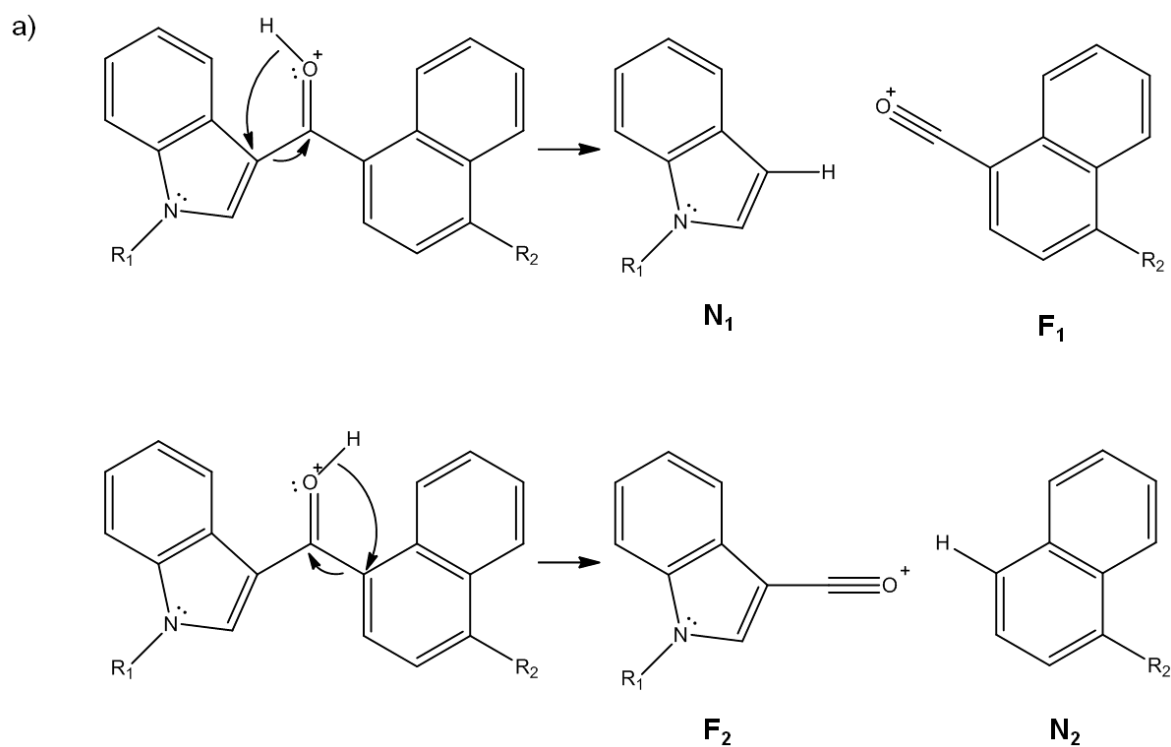

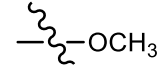

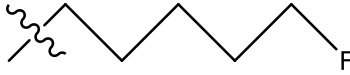




Figura 22. Espectros de ESI(+)-MS/MS para os íons de m/z 372 (JWH-081), 328 (JWH-073), 360 (AM-2201), 56 (JWH-122), 370 (JWH-210), 312 (UR-144) e 330 (XLR-11).



Nome*	Estrutura Química	N ₁ (MM)	F ₁ (m/z)	F ₂ (m/z)	N ₂ (MM)
JWH-081	R ₁ =  R ₂ = 	187	185	214	158
JWH-073	R ₁ =  R ₂ = H	173	155	200	128
AM-2201	R ₁ =  R ₂ = H	205	155	232	128
JWH-122	R ₁ =  R ₂ = CH ₃	187	169	214	142
JWH-210	R ₁ =  R ₂ = Et	187	183	214	156

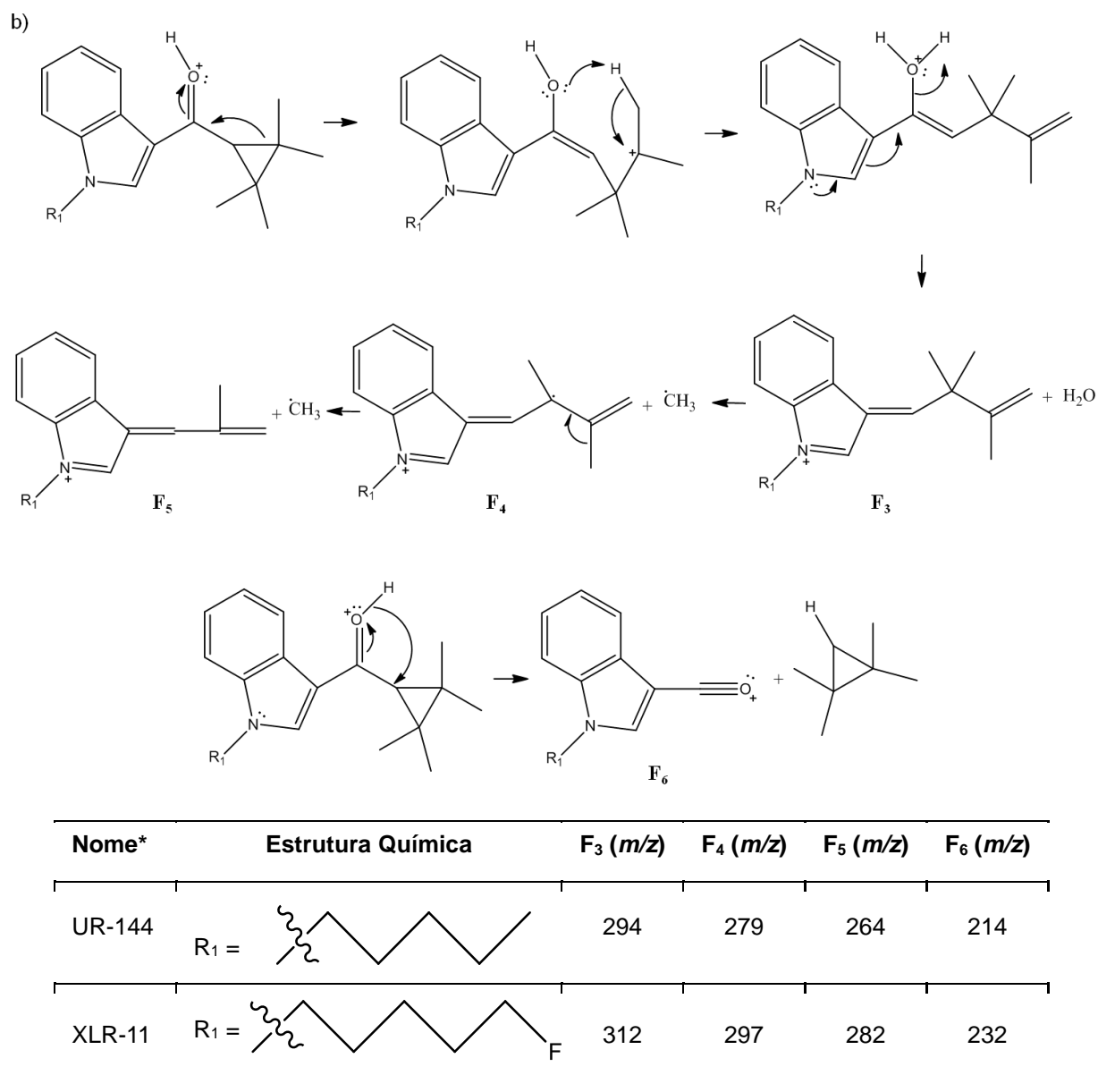


Figura 23. Possíveis vias de fragmentação dos canabinóides sintéticos por ESI(+)-MS/MS.

3.4.3 ESI(-)-FT-ICR MS

As nove amostras foram analisadas no modo negativo de ionização para comparar e avaliar o perfil de composição entre as mesmas. Os espectros ESI(-) referentes às misturas vegetais estão ilustrados na **Figura 24a-i** com a proposta de identificação de 44 espécies químicas. Os espectros de massas das nove amostras são bastante semelhantes. A maioria das fórmulas moleculares propostas pelo *software Data Analysis* é composta principalmente por átomos de carbono, hidrogênio e oxigênio. As fórmulas moleculares, valores m/z medidos e teóricos, erro de massa (ppm) e DBE desses compostos estão descritos na **Tabela 6**.

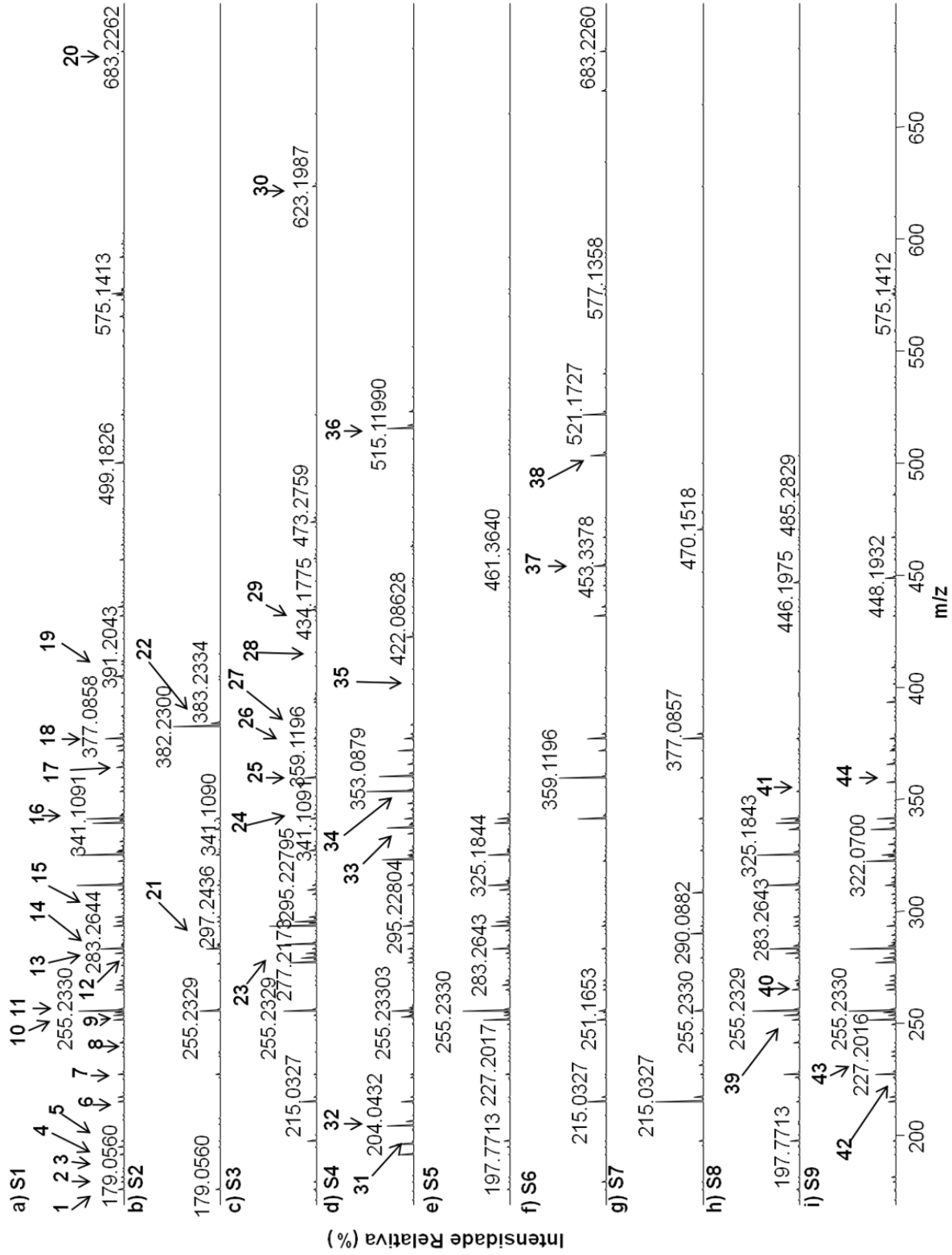


Figura 24. Espectros ESI(-)-FT-ICR MS das nove amostras de extrato vegetal.

Tabela 6. Compostos identificados nas nove amostras de extrato vegetal analisadas por ESI(-)-FT-ICR MS.

Nº	Composto	[M-H] ⁻ ou [M+Cl] ⁻	(m/z) medido	(m/z) teórico	Erro (ppm)	D B E	S 1	S 2	S 3	S 4	S 5	S 6	S 7	S 8	S 9
1	frutose ou isômero	[C ₆ H ₁₂ O ₆ -H] ⁻	179,05608	179,05611	0,19	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
2	sorbitol	[C ₆ H ₁₄ O ₆ -H] ⁻	181,07173	181,07176	0,18	0	X	X			X			X	X
3	ácido naftilacético	[C ₁₂ H ₁₀ O ₂ -H] ⁻	185,06083	185,06080	-0,15	8	X								
4	ácido quínico	[C ₇ H ₁₂ O ₆ -H] ⁻	191,05609	191,05609	0,10	2	X	X		X	X	X			
5	ácido glucônico	[C ₆ H ₁₂ O ₇ -H] ⁻	195,05105	195,05103	-0,11	1	X	X			X				X
6	frutose com aduto de Cl	[C ₆ H ₁₂ O ₆ +Cl] ⁻	215,03275	215,03279	0,18	0	X		X	X	X	X	X	X	X
7	ácido mirístico	[C ₁₄ H ₂₈ O ₂ -H] ⁻	227,20169	227,20165	-0,16	1	X	X	X	X	X		X	X	X
8	ácido pentadecanóico	[C ₁₅ H ₃₀ O ₂ -H] ⁻	241,21734	241,21730	-0,17	1	X							X	X
9	ácido palmitoléico	[C ₁₆ H ₃₀ O ₂ -H] ⁻	253,21734	253,21730	-0,14	2	X								X
10	hidrangenol	[C ₁₅ H ₁₂ O ₄ -H] ⁻	255,06643	255,06628	-0,57	10	X				X				
11	ácido palmítico	[C ₁₆ H ₃₂ O ₂ -H] ⁻	255,23300	255,23295	-0,19	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12	ácido linoleico	[C ₁₈ H ₃₂ O ₂ -H] ⁻	279,23316	279,23295	-0,75	3	X		X	X			X	X	X
13	ácido oleico	[C ₁₈ H ₃₄ O ₂ -H] ⁻	281,24868	281,24860	-0,28	2	X		X	X				X	X
14	ácido esteárico	[C ₁₈ H ₃₆ O ₂ -H] ⁻	283,26434	283,26425	-0,30	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
15	ácido vernólico	[C ₁₈ H ₃₂ O ₃ -H] ⁻	295,22795	295,22787	-0,27	3	X	X	X	X	X				
16	sacarose	[C ₁₂ H ₂₂ O ₁₁ -H] ⁻	341,10919	341,10894	-0,74	2	X	X	X	X	X	X	X	X	X
17	desmetiltorosa-flavona D	[C ₁₈ H ₁₂ O ₈ -H] ⁻	355,04625	355,04594	-0,86	13	X								
18	sacarose com aduto de Cl	[C ₁₂ H ₂₂ O ₁₁ +Cl] ⁻	377,08576	377,08561	-0,38	1	X			X		X	X	X	X
19	acetato de tetrahydrocannabinol com aduto de Cl	[C ₂₃ H ₃₂ O ₃ +Cl] ⁻	391,20438	391,20457	0,42	7	X								
20	sacarose maltose	[C ₂₄ H ₄₄ O ₂₂ -H] ⁻	683,22600	683,22515	-1,24	3	X					X			
21	ácido ricinoleico	[C ₁₈ H ₃₄ O ₃ -H] ⁻	297,24360	297,24352	-0,29	2		X	X		X				

22	zipeprol	[C ₂₃ H ₃₂ N ₂ O ₃ -H] ⁻	383,23349	383,23402	1,37	9	X				
23	ácido α-linolênico	[C ₁₈ H ₃₀ O ₂ -H] ⁻	277,21736	277,21730	-0,20	4	X	X		X	X
24	trivalerato de glicerol	[C ₁₈ H ₃₂ O ₆ -H] ⁻	343,21287	343,21261	-0,75	3	X	X			
25	lactose mono hidratada	[C ₁₂ H ₂₄ O ₁₂ -H] ⁻	359,11962	359,11950	-0,35	1	X		X	X	X
26	gliceril oleato	[C ₂₁ H ₃₈ O ₅ -H] ⁻	369,26486	369,26465	-0,58	3	X				
27	ácido geniposídico	[C ₁₆ H ₂₂ O ₁₀ -H] ⁻	373,11423	373,11402	-0,56	6	X				
28	manoalida	[C ₂₅ H ₃₆ O ₅ -H] ⁻	415,24924	415,24900	-0,59	8	X				
29	butirato de resocortol	[C ₂₆ H ₃₈ O ₅ -H] ⁻	429,26493	429,26465	-0,66	8	X				
30	verbascosida	[C ₂₉ H ₃₆ O ₁₅ -H] ⁻	623,19873	623,19814	-0,94	12	X				
31	5-nitrovanillin	[C ₈ H ₇ NO ₃ -H] ⁻	196,02513	196,02515	0,08	6		X			
32	noradrenalina com aduto de Cl	[C ₈ H ₁₁ NO ₃ +Cl] ⁻	204,04328	204,04329	0,07	3		X			
33	nicotina glucuronid	[C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O ₆ -H] ⁻	337,14066	337,14051	-0,43	7		X			
34	ácido clorogênico	[C ₁₆ H ₁₈ O ₉ -H] ⁻	353,08797	353,08781	-0,46	8		X		X	
35	acetil maltose	[C ₁₄ H ₂₄ O ₁₂ -H] ⁻	383,11984	383,11950	-0,88	3		X			
36	ácido dicafeoilquínico	[C ₂₅ H ₂₄ O ₁₂ -H] ⁻	515,11990	515,11950	-0,78	14		X			
37	ácido malônico	[C ₃₀ H ₄₆ O ₃ -H] ⁻	453,33781	453,33742	-0,86	8				X	
38	α-maltotriose	[C ₁₈ H ₃₂ O ₁₆ -H] ⁻	503,16216	503,16216	-0,80	3				X	
39	ácido margárico	[C ₁₇ H ₃₄ O ₂ -H] ⁻	269,24868	269,24868	-0,27	1					X
40	arbutin	[C ₁₂ H ₁₆ O ₇ -H] ⁻	271,08240	271,08233	-0,26	5					X
41	ácido lignocérico	[C ₂₄ H ₄₈ O ₂ -H] ⁻	367,35834	367,35815	-0,51	1					X
42	ácido 2-tetradecenóico	[C ₁₄ H ₂₄ O ₂ -H] ⁻	223,17037	223,17035	-0,07	3					X
43	capsidiol	[C ₁₅ H ₂₄ O ₂ -H] ⁻	235,17038	235,17035	-0,12	4					X
44	monoestearato de glicerol	[C ₂₁ H ₄₂ O ₄ -H] ⁻	357,30123	357,30103	-0,55	1					X

Quatro das 44 substâncias estão presentes em todas as nove amostras. Elas

foram detectadas na sua forma desprotonada, ânion $[M - H]^-$. Elas são: frutose ou isômero (m/z 179, composto 1), ácido palmítico (m/z 255, composto 11), ácido esteárico (m/z 283, composto 14) e sacarose (m/z 341, composto 16), **Tabela 6**.

Na classe de açúcares, além da frutose e sacarose,¹⁰⁸ outros derivados foram identificados como o sorbitol (m/z 181, composto 2), ácido glucônico (m/z 195, composto 5), sacarose maltose (m/z 683, composto 20), lactose mono hidratada (m/z 359, composto 25), acetil maltose (m/z 383, composto 35), e α -maltotriose (m/z 503, composto 38).

Na classe dos flavonoides, que tem várias funções biológicas, entre elas antiviral, antioxidante e ações antibacterianas,¹⁰⁹ o desmetiltorosaflavona D (m/z 355, composto 17) foi identificado, e pode ser encontrado na planta *Cassia nomame* Honda (Leguminosae).¹¹⁰

Entre os ácidos graxos,¹¹¹ 12 substâncias foram identificadas. Elas são: ácido mirístico (m/z 227, composto 7), ácido pentadecanóico (m/z 241, composto 8), ácido palmitoléico (m/z 253, composto 9), ácido palmítico (m/z 255, composto 11), ácido linoleico (m/z 279, composto 12), ácido α -linolênico (m/z 277, composto 23), ácido oleico (m/z 281, composto 13) ácido esteárico (m/z 283, composto 14), ácido vernólico (m/z 295, composto 15), ácido ricinoleico (m/z 297, composto 21), ácido margárico (m/z 269, composto 39) e ácido lignocérico (m/z 367, composto 41).

Outras 13 substâncias de origem vegetal também foram identificadas. Elas são: ácido naftilacético (m/z 185, composto 3),¹¹² ácido quínico (m/z 191, composto 4),¹¹³ hidrangenol (m/z 255, composto 10),¹¹⁴ trivalerato de glicerol (m/z 342, composto 24),¹¹⁵ gliceril oleato (m/z 369, composto 26), ácido geniposídico (m/z 373, composto 27) emulsificante verbascosida (m/z 623, composto 30), noradrenalina (m/z 204, composto 32), nicotina glucuronid (m/z 337, composto 33), arbutin (m/z 271, composto 40), capsidiol (m/z 235, composto 43), monoestearato de glicerol (m/z 357, composto 44) e ácido malônico (m/z 453, composto 37).

Algumas substâncias com possíveis efeitos farmacológicos intrínsecas também foram encontrados, como acetato de tetrahydrocannabinol (m/z 391, composto 19), zipeprol (m/z 383, composto 22), monoalida (m/z 41, composto 28) e butirato de resocortol (m/z 429, composto 29). Entre elas, zipeprol destaca-se como uma substância psicotrópica que é proibida no Brasil desde 1998, de acordo com a Portaria SVS/MS número 344, a partir de 12 de maio de 1998.¹¹⁶ Zipeprol é um agente antitussígeno que em alta concentração pode causar efeitos alucinógenos no

usuário.¹¹⁷

Devido à complexidade da matriz de plantas e para obter maiores informações sobre a composição química da matéria orgânica, o *software* Composer foi utilizado para construir o diagrama das classes (C1O_x e O_y, em que x = 1-11 e y = 2-19) para as nove amostras de extratos vegetais, **Figura 25**. Na maioria das amostras, a classe O₂ é a mais abundante e está relacionada com muitos dos presentes ácidos orgânicos, destacando-se com mais de 50% nas amostras S2 and S8. O diagrama de classes (**Figura 25**) permitiu a classificação em grupos principais propondo a presença de monossacarídeos (classes C1O6 e O6), dissacarídeos (classe O12), ácidos saturados (classe O2) e ácidos insaturados (classe O3) na matriz orgânica. A presença do aduto de cloreto, tais como as classes C1O6, C1O11 refere-se a frutose e sacarose, respectivamente. Em geral, todas as amostras têm perfis químicos semelhantes.

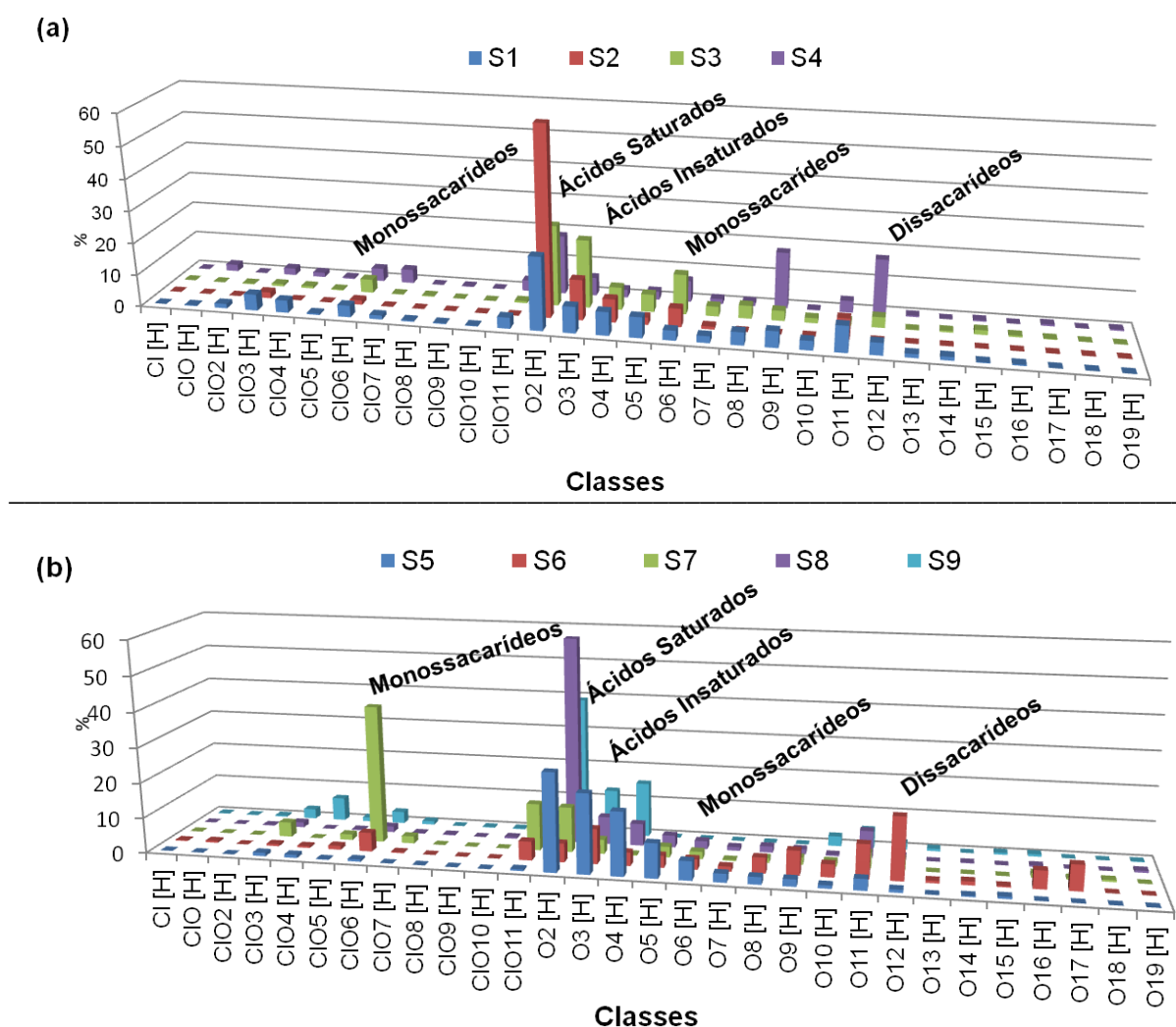


Figura 25. Diagrama de classes realizado a partir dos dados ESI(-)-FT-ICR MS.

3.5 Conclusão do Capítulo 3

No capítulo 3 nove amostras de misturas vegetais foram analisadas por ESI(+)-FT-ICR MS em que foram identificados os canabinóides sintéticos. Grande parte dos CSs não é detectada em testes de rastreio aplicados na rotina de análises forenses, o que enfatiza a necessidade de desenvolver técnicas de análise rápidas, inequívocas e eficazes, com este objetivo.³² A partir da análise de nove extractos vegetais, a técnica ESI(±)-FT-ICR MS foi capaz de identificar os 11 CSs (UR-144, JWH-073, XLR-11, JWH-250, JWH-122, AM-2201, AKB48, JWH-210, JWH-081, MAM-2201, e 5F-AKB48), além de propor a presença de açúcares, ácidos orgânicos, entre outros de origem vegetal, provando assim, a enorme complexidade destes produtos de misturas de ervas.

4 CONCLUSÃO

O consumo mundial das *designer drugs* tem aumentado juntamente com a preocupação dos efeitos prejudiciais ao organismo, e também, com a procura de métodos analíticos eficazes na detecção dessas NSP, por isso, tornou-se um desafio para a química analítica e forense.

No capítulo 1 foi descrito informações do uso dessas novas substâncias psicoativas, mais especificamente das *designer drugs*, bem como suas classificações. Os gráficos fornecidos pelo INC/PF descreveram a distribuição e os tipos de drogas que são mais utilizadas pelos brasileiros nesses últimos anos, encontradas principalmente na forma de pó, comprimido, selos e misturas vegetais. Assim, os dados obtidos refletiram claramente com as NSP mais usadas no mundo, mostrando a diversidade de compostos.

Devido à complexidade dos diferentes tipos de substâncias e o rápido surgimento de novas drogas que objetivam burlar a legislação, o presente relatório objetivou unificar informações para esclarecer a real situação mundial e brasileira com o consumo de drogas. Adicionalmente, que possa facilitar nas pesquisas forenses e no combate ao impacto negativo que é causado pelas mesmas.

A química analítica tem sido uma ferramenta rápida e eficaz no combate ao tráfico de drogas, pois, devido à falta de informações sobre a composição e

concentração química, a mesma contribui para a detecção eficiente dos compostos presentes.

No capítulo 2 descreve-se a análise qualitativa de 60 selos de papel de absorção pela técnica ESI(+)-FT-ICR MS. O método propôs a identificação de 12 drogas de abuso, em que a maioria pertence à classe das *designer drugs* (25I-NBOMe, cocaína, 25C-NBOMe, bk-MDEA, 3C-BZ, DOC, 25B-NBOMe, LSD, JWH-122, JWH-073, JWH-210 e cetamina). Entre essas, o 25I-NBOMe foi a substância mais encontrada nos selos. Os resultados das análises comprovaram a recorrente utilização de NSP e sua variedade presente em selos, que antigamente eram mais restritos a conter majoritariamente o LSD.

No capítulo 3 nove amostras de misturas vegetais foram analisadas por ESI(+)-FT-ICR MS em que foram identificados os canabinóides sintéticos. Grande parte dos CSs não é detectada em testes de rastreio aplicados na rotina de análises forenses, o que enfatiza a necessidade de desenvolver técnicas de análise rápidas, inequívocas e eficazes, com este objetivo.³² A partir da análise de nove extractos vegetais, a técnica ESI(\pm)-FT-ICR MS foi capaz de identificar os 11 CSs (UR-144, JWH-073, XLR-11, JWH-250, JWH-122, AM-2201, AKB48, JWH-210, JWH-081, MAM-2201, e 5F-AKB48), além de propor a presença de açúcares, ácidos orgânicos, entre outros de origem vegetal, provando assim, a enorme complexidade destes produtos de misturas de ervas.

A alta resolução do FT-ICR MS utilizada neste trabalho permitiu a identificação e caracterização do perfil químico de drogas sintéticas, a maioria de potencial alucinógeno, contidas em selos de papéis de absorção e em misturas vegetais vendidas inicialmente como incensos. A partir da técnica, obteve-se informações precisas importantes dos constituintes químicos, inclusive isobáricos, como a fórmula molecular, o DBE e a conectividade química.

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ MADRAS, B.; KUHAR, M. **The Effects of Drug Abuse on the Human Nervous System**. 1ª Ed. Waltham: Academic Press, 2014.
- ² World Health Organization. Disponível em: <http://www.who.int/en/>. Acessado em 22 de janeiro de 2016.
- ³ National Institute on Drug Abuse. The Science of Drug Abuse and Addiction. Disponível em: <http://www.drugabuse.gov/drugs-abuse>. Acessado em 22 de janeiro de 2016.
- ⁴ DA COSTA, J. L.; WANG, A. Y.; MICKE, G. A.; MALDANER, A. O.; ROMANO, R.L.; MARTINS-JÚNIOR, H. A.; NEGRINI NETO, O.; TAVARES, M. F. Chemical identification of 2,5-dimethoxy-4-bromoamphetamine (DOB). *Forensic Science International*, **173**, 130–136, 2007.
- ⁵ PETERS, F. T.; MARTINEZ-RAMIREZ, J. A. Analytical toxicology of emerging drugs of abuse. *Therapeutic Drug Monitoring*, **32**, 532-539, 2010.
- ⁶ FAVRETTO, D.; PASCALI, J. P.; TAGLIARO, F. New challenges and innovation in forensic toxicology: Focus on the “New Psychoactive Substances”. *Journal of Chromatography A*, **1287**, 84-95, 2013.
- ⁷ World Drug Report 2015. UNODC. Disponível em: https://www.unodc.org/documents/wdr2015/World_Drug_Report_2015.pdf. Acessado em 22 de janeiro de 2016.
- ⁸ GALDURÓZ, J. C. F.; NOTO, A. R.; NAPPO, S. A.; CARLINI, E. A. Household survey on drug abuse in Brazil: Study involving the 107 major cities of the country—2001. *Addictive Behaviors*, **30**, 545-556, 2005.
- ⁹ ROMÃO, W.; SCHWAB, N. V.; BUENO, M. I. M. S.; SPARRAPAN, R.; EBERLIN, M. N.; MARTINY, A.; SABINO B. D.; MALDANER, A. O. Química forense: perspectivas sobre novos métodos analíticos aplicados à documentoscopia, balística e drogas de abuso. *Química Nova*, **34**, 1717-1728, 2011.
- ¹⁰ BRUNI, A. T.; VELHO, J. A.; OLIVEIRA, M. F. **Fundamentos de Química Forense**: uma análise prática da química que soluciona crimes. 1ª Ed. Campinas: Millennium, 2012.
- ¹¹ IBÁÑEZ, M.; SANCHO, J. V., BIJLSMA, L.; VAN NUIJS, A. L. N.; COVACI, A.; HERNÁNDEZ, F. Comprehensive analytical strategies based on high-resolution time-of-flight mass spectrometry to identify new psychoactive substances. *Trac Trends In*

Analytical Chemistry, **57**, 107-117, 2014.

¹² LAVELLE, S. Designer Drugs and the Impact on the Adolescent User. *Archives Of Psychiatric Nursing*, **30**, 447-448, 2016.

¹³ ZAWILSKA, J. B.; ANDRZEJCZAK, D. Next generation of novel psychoactive substances on the horizon – A complex problem to face. *Drug And Alcohol Dependence*, **157**, 1-17, 2015.

¹⁴ LEDBERG, A. The interest in eight new psychoactive substances before and after scheduling. *Drug And Alcohol Dependence*, **152**, 73-78, 2015.

¹⁵ NELSON, M. E.; BRYANT, S. M.; AKS, S. E. Emerging Drugs of Abuse. *Emergency Medicine Clinics Of North America*, **32**, 1-28, 2014.

¹⁶ DINGER, J.; WOODS, C.; BRANDT, S. D.; MEYER, M. R.; MAURER, H. H. Cytochrome P450 inhibition potential of new psychoactive substances of the tryptamine class. *Toxicology Letters*, **241**, 82-94, 2016.

¹⁷ ANDRABI, S.; GREENE, S.; MOUKADDAM, N.; LI, B. New Drugs of Abuse and Withdrawal Syndromes. *Emergency Medicine Clinics Of North America*, **33**, 779-795, 2015.

¹⁸ CARVALHO, T. C.; OLIVEIRA, I. F.; TOSE, L. V.; VANINI, G.; KILL, J. B.; NETO, A. C.; MACHADO, L. F.; AMBROSIO, J. C. L.; LACERDA JR., VAZ, V.; B. G.; ROMÃO, W. Qualitative analysis of designer drugs by paper spray ionisation mass spectrometry (PSI-MS), *Anal. Methods*, **8**, 614-620, 2016.

¹⁹ NASCIMENTO, I. R.; COSTA, H. B.; SOUZA, L. M.; SOPRANI, L. C.; MERLO, B. B.; ROMÃO, W. Chemical identification of cannabinoids in street marijuana samples using electrospray ionization FT-ICR mass spectrometry. *Anal. Methods*, **7**, 1415-1424, 2015.

²⁰ ROMÃO, W.; SABINO, B. D.; BUENO, M. I.; VAZ, B. G.; JÚNIOR, A. C.; MALDANER, A. O.; DE CASTRO, E. V.; LORDEIRO, R. A.; NASCENTES, C. C.; EBERLIN, M. N.; AUGUSTI, R. LSD and 9,10-dihydro-LSD Analyses in Street Drug Blotter Samples via Easy Ambient Sonic-Spray Ionization Mass Spectrometry (EASI-MS). *J. Forensic Sci.* **57**, 1307-1312, 2012.

²¹ ARAÚJO, N.; SOUZA, L. M.; DOMINGOS, E.; FRANÇA, H. S.; LACERDA JR., V.; BEATRIZ, A.; VAZ, B. G.; RODRIGUES, R. R. T.; CARVALHO, V. V.; MERLO, B. B.; KUSTER, R. M.; ROMÃO, W. Evaluating the selectivity of colorimetric test (Fast Blue BB salt) for the cannabinoids identification in marijuana street samples by UV-Vis,

TLC, ESI(+)-FT-ICR MS and ESI(+)-MS/MS. *Forensic Chemistry*, **1**, 13-21, 2016.

²² OLIVEIRA, B. G.; COSTA, H. B.; VENTURA, J. A.; OGAWA, E. M.; ENDRINGER, D. C.; PINTAO, F. E.; ROMÃO, W. Chemical profile of mango (*Mangifera indica* L.) using electrospray ionisation mass spectrometry (ESI-MS). *Food Chemistry*, **204**, 37-45, 2016.

²³ European Drug Report 2015: Trends and Developments. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. EMCDDA. 2015. Disponível em: <http://www.emcdda.europa.eu/>. Acessado em 21 de janeiro de 2016.

²⁴ Global Smart Update. Special Segment: The changing nature of “ecstasy”. UNODC. 2014. Disponível em: https://www.unodc.org/documents/scientific/Global_SMART_Update_11_web.pdf. Acessado em 28 de janeiro de 2016.

²⁵ DUARTE, P. C. A. V.; STEPLIUK, V. A.; BARROSO, L. P. **Relatório Brasileiro sobre Drogas**. Secretaria Nacional de Políticas sobre Drogas. Brasil. Presidência da República. Brasília: SENAD, 2009. 364 p.

²⁶ RÖHRICH, J.; BECKER, J.; KAUFMANN, T.; ZÖRNTLEIN, S.; URBAN, R. Detection of the synthetic drug 4-fluoroamphetamine (4-FA) in serum and urine. *Forensic Science International*, **215**, 3-7, 2012.

²⁷ POPOVA, D.; FORSBLAD, A. N. P.; JACOBSSON, S. O. P. In vitro studies on the neurotoxic effects of piperazine-derived designer drugs and 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, “ecstasy”). *Toxicology Letters*, **221**, 12-43, 2013.

²⁸ DIAS-DA-SILVA, D.; ARBO, M. D.; VALENTE, M. J.; BASTOS, M. L.; CARMO, H. Hepatotoxicity of piperazine designer drugs: Comparison of different in vitro models. *Toxicology In Vitro*, **29**, 987-996, 2015.

²⁹ ROMÃO, W.; LALLI, P. M.; FRANCO, M. F.; SANVIDO, G.; SCHWAB, N. V.; LANARO, R.; COSTA, J. L.; SABINO, B. D.; BUENO, M. I.; DE SA, G. F.; DARODA, R. J.; DE SOUZA, V.; EBERLIN, M. N. 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. *Anal Bioanal Chem*, **400**, 3053-3064, 2011.

³⁰ SCHMID, Y.; ENZLER, F.; GASSER, P.; GROUZMANN, E.; PRELLER, K. H.; VOLLENWEIDER, F. X.; BRENNEISEN, R.; MÜLLER, F.; BORGWARDT, S.;

LIECHTI, M. E. Acute Effects of Lysergic Acid Diethylamide in Healthy Subjects. *Biological Psychiatry*, **78**, 544-553, 2015.

³¹ SUZUKI, J.; DEKKER, M. A.; VALENTI, E. S.; CRUZ F. A. A.; CORREA, A. M.; POKLIS, J. L.; POKLIS, A. Toxicities Associated With NBOMe Ingestion—A Novel Class of Potent Hallucinogens: A Review of the Literature. *Psychosomatics*, **56**, 129-139, 2015.

³² GURDAL, F.; ASIRDIZER, M.; AKER, R. G.; KORKUT, S.; GOCER, Y.; KUCUKIBRAHIMOGLU, E. E.; INCE, C. H. Review of detection frequency and type of synthetic cannabinoids in herbal compounds analyzed by Istanbul Narcotic Department of the Council of Forensic Medicine, Turkey. *Journal Of Forensic And Legal Medicine*, **20**, 667-672, 2013.

³³ VALOTI, E.; CASAGNI, E.; DELL'ACQUA, L.; PALLAVICINI, M.; RODA, G.; RUSCONI, C.; STRANIERO, V.; GAMBARO, V. Identification of 1-butyl-3-(1-(4-methyl)naphthoyl)indole detected for the first time in “herbal high” products on the Italian market. *Forensic Science International*, **223**, 42-46, 2012.

³⁴ WEAVER, M. F.; HOPPER, J. A.; GUNDERSON, E. W. Designer drugs 2015: assessment and management. *Addict Sci Clin Pract*, **10**, 1-8, 2015.

³⁵ SHEN, L.; ZHANG, J.; YANG, Q.; MANICKE, N. E.; OUYANG, Z. High throughput paper spray mass spectrometry analysis. *Clinica Chimica Acta*, **420**, 28-33, 2013.

³⁶ HO, C. S.; LAM, C. W.; CHAN, M. H.; CHEUNG, R. C.; LAW, L. K.; LIT, L. C.; NG, K. F.; SUEN, M. W.; TAI, H. L. Electrospray ionisation mass spectrometry: principles and clinical applications. *Clin Biochem Rev.*, **24**, 3-24, 2003.

³⁷ ROMÃO, W. **Novas Aplicações da Espectrometria de Massas em Química Forense**. Tese de Doutorado. Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2010.

³⁸ GHISLAIN, T.; FAURE, P.; MICHELS, R. Detection and Monitoring of PAH and Oxy-PAHs by High Resolution Mass Spectrometry: Comparison of ESI, APCI and APPI Source Detection. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **23**, 530-536. 2012.

³⁹ COOKS, R. G. Ambient Mass Spectrometry. *Science*, **311**, 1566-1570, 2006.

⁴⁰ ZHANG, Z.; LIU, X.; ZHENG, Y. Ambient Ionization-Paper Spray Ionization and Its Application. *Chinese Journal Of Analytical Chemistry*, **42**, 145-152, 2014.

⁴¹ KRAJ, A.; DESIDERO, D. M.; NIBBERING, N. M.; EKMAN, R.; SILBERRING, J.; WESTMAN-BRINKMALM, A. M. **Mass Spectrometry: Instrumentation, Interpretation, and Applications**. John Wiley & Sons, Bruxellas, Bélgica, 2008.

-
- ⁴² KEBARLE, P.; VERKERK, U. H. A Brief Overview of the Mechanisms Involved in Electrospray Mass Spectrometry. *Reactive Intermediates*, **35**, 804-817, 2000.
- ⁴³ HOFFMAN, E.; STROOBANT, V. **Mass Spectrometry**: Principles and Applications. 3. Ed. West Sussex: John Wiley & Sons, Bruxellas, Bélgica, 2007. 158 p.
- ⁴⁴ ZHANG J.; MCCOMBIE, G.; GUENAT, C.; KNOCHENMUSS, R. FT-ICR mass spectrometry in the drug discovery process. *Drug Discovery Today*, **10**, 635-642, 2005.
- ⁴⁵ MARSHALL, A. G.; HENDRICKSON, C. L. Fourier transform ion cyclotron resonance detection: principles and experimental configurations. *International Journal Of Mass Spectrometry*, **215**, 59-75, 2002.
- ⁴⁶ VAZ, B. G. **Petroleômica por FT-ICR MS**: desvendando a composição de polares do petróleo e derivados. Tese de Doutorado em Ciências. Instituto de Química. Universidade Estadual de Campinas. 191 p. 2011.
- ⁴⁷ LASKIN, J.; FUTRELL, J. H. New approach for studying slow fragmentation kinetics in FT-ICR: Surface-induced dissociation combined with resonant ejection. *International Journal Of Mass Spectrometry*, **378**, 160-168, 2015.
- ⁴⁸ JOHNSON, H.; WONG, S. C. C.; SIMPSON, D. M.; BEYNON, R. J.; GASKELL, S. J. Protein Quantification by Selective Isolation and Fragmentation of Isotopic Pairs Using FT-ICR MS. *Journal Of The American Society For Mass Spectrometry*, **19**, 973-977, 2008.
- ⁴⁹ LIN, Z.; LIN, Z.; MU, Y.; YAN, D. Comparison of collision-induced dissociation and electron-induced dissociation of phillyrin using FT-ICR MS. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, **167**, 84-88, 2016.
- ⁵⁰ ALTIERI, K. E.; SEITZINGER, S. P.; CARLTON, A. G.; TURPIN, B. J.; KLEIN, G. C.; MARSHALL, A. G. Oligomers formed through in-cloud methylglyoxal reactions: Chemical composition, properties, and mechanisms investigated by ultra-high resolution FT-ICR mass spectrometry. *Atmospheric Environment*, **42**, 1476-1490, 2008.
- ⁵¹ RICKLI, A.; LUETHI, D.; REINISCH, J.; BUCHY, D.; HOENER, M. C.; LIECHTI, M. E. Receptor interaction profiles of novel N-2-methoxybenzyl (NBOMe) derivatives of 2,5-dimethoxy-substituted phenethylamines (2C drugs). *Neuropharmacology*, **99**, 546-553, 2015.
- ⁵² HEIM, R. **Synthese und Pharmakologie potenter 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten**

mit **N-2-Methoxybenzyl-Partialstruktur**. Tese de Doutorado. Departamento de Biologia, Química e Farmácia da Universidade Livre de Berlim, Berlim, 2004. 333 p.

⁵³ COELHO NETO, J. Rapid detection of NBOME's and other NPS on blotter papers by direct ATR-FTIR spectrometry. *Forensic Science International*, **252**, 87-92, 2015.

⁵⁴ KUEPPERS, V. B.; COOKE, C. T. 25I-NBOMe related death in Australia: A case report. *Forensic Science International*, **249**, 15-18, 2015.

⁵⁵ NBOMe compounds: A review of the evidence of use and harm. Advisory Council on the Misuse of Drugs. ACMD. Nov. 2013. Disponível em: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/261786/NBOMe_compounds_report.pdf. Acessado em 15 de agosto de 2016.

⁵⁶ POKLIS, J. L.; RASO, S. A.; ALFORD, K. N.; POKLIS, A.; PEACE, M. R. Analysis of 25I-NBOMe, 25B-NBOMe, 25C-NBOMe and Other Dimethoxyphenyl- N -[(2-Methoxyphenyl) Methyl]Ethanamine Derivatives on Blotter Paper. *Journal Of Analytical Toxicology*, **39**, 617-623, 2015.

⁵⁷ ANDREASEN, M. F.; TELVING, R.; ROSENDAL, I.; EG, M. B.; HASSELSTRØM, J. B.; ANDERSEN, L. V. A fatal poisoning involving 25C-NBOMe. *Forensic Science International*, **251**, 1-8, 2015.

⁵⁸ Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 06, de 18 de fevereiro de 2014. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. ANVISA. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/970bee8043beca79aa89ef038a960ed5/37+++RDC+n%C2%BA+06_2014.pdf?MOD=AJPERES. Acessado em 15 de agosto de 2016.

⁵⁹ BURRAI, L.; NIEDDU, M.; PALOMBA, M.; PIRISI, M. A. Identification and quantitation of 4-bromo-2,5-dimethoxyamphetamine in seized blotters. *Legal Medicine*, **17**, 56-59, 2015.

⁶⁰ SOUZA, L. M.; RODRIGUES, R. R. T.; SANTOS, H.; COSTA, H. B.; MERLO, B. B.; FILGUEIRAS, P. R.; POPPI, R. J.; VAZ, B. G.; ROMÃO, W. A survey of adulterants used to cut cocaine in samples seized in the Espírito Santo State by GC-MS allied to chemometric tools. *Science & Justice*, **56**, 73-79, 2016.

⁶¹ ZAITSU, K.; KATAGI, M.; KAMATA, H. T.; KAMATA, T.; SHIMA, N.; MIKI, A.; TSUCHIHASHI, H.; MORI, Y. Determination of the metabolites of the new designer drugs bk-MBDB and bk-MDEA in human urine. *Forensic Science International*, **188**, 131-139, 2009.

-
- ⁶² Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 8, de 13 de fevereiro de 2015. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. ANVISA. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/legislacao#/visualizar/14919>. Acessado em 26 de agosto de 2016.
- ⁶³ SHULGIN, A.; SHULGIN, A. **PIHKAL**: A Chemical Love Story: Phenethylamines i Have Known And Loved. Transform Press, United States, v. 1, 1991.
- ⁶⁴ JEBADURAI, Jeshoor Kumar. **Qualitative research of online drug misuse communities with reference to the novel psychoactive substances**. Dissertação. Universidade de Hertfordshire. Dezembro, 2012.
- ⁶⁵ Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 44, de 2 julho de 2007. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. ANVISA. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/legislacao/?inheritRedirect=true#/visualizar/27997>. Acessado em 26 de agosto de 2016.
- ⁶⁶ GREGORIO, D.; POSA, L.; OCHOA-SANCHEZ, R.; MCLAUGHLIN, R.; MAIONE, S.; CORNAI, S.; GOBBI, G. The hallucinogen d-lysergic diethylamide (LSD) decreases dopamine firing activity through 5-HT1A, D2 and TAAR1 receptors. *Pharmacological Research*, **113**, 81-91, 2016.
- ⁶⁷ SILVA, F. C. C.; DANTAS, R. T.; CITÓ, M. C. O.; SILVA, M. I. G.; VASCONCELOS, S. M. M.; FONTELES, M. M. F.; VIANA, G. S. B.; SOUSA, F. C. F. Ketamina, da anestesia ao uso abusivo: artigo de Revisão. *Rev Neurocienc.*, **18**, 227-237, 2010.
- ⁶⁸ Cloridrato de Cetamina. Instituto BioChimico Indústria Farmacêutica Ltda. ANVISA. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=11141322015&pIdAnexo=3015490. Acessado em 26 de agosto de 2016.
- ⁶⁹ SHARMA, P.; MURTHY P.; BHARAT M. S. Chemistry, Metabolism, and Toxicology of Cannabis: Clinical Implications. *Iran J. Psychiatry*, **7**, 149-156, 2012.
- ⁷⁰ TEIXEIRA, H. M.; REIS, F. Cannabinoids: Forensic Toxicology and Therapeutics. *Forensic Medicine - From Old Problems to New Challenges*, **10**, 215-250, 2011.
- ⁷¹ CARY, P. Spice, K2 and the problem of synthetic cannabinoids. National Drug Court Institute, **6**, 1-4, 2010.
- ⁷² UCHIYAMA, N.; KIKURA-HANAJIRI, R.; KAWAHARA, N.; HAISHIMA, Y.; GODA, Y. Identification of a Cannabinoid Analog as a New Type of Designer Drug in a Herbal Product. *Chem. Pharm.* **57**, 439-441, 2009.

-
- ⁷³ CASTANETO, M. S.; GORELICK, D. A.; DESROSIERS, N. A.; HARTMAN, R. L.; PIRARD, S.; HUESTIS, M. A. Synthetic cannabinoids: Epidemiology, pharmacodynamics, and clinical implications. *Drug Alcohol Depen*, **144**,12-41, 2014.
- ⁷⁴ VARDAKOU, I.; PISTOS, C.; SPILIOPOULOU, C. Spice drugs as a new trend: Mode of action, identification and legislation. *Toxicol. Letters*, **197**, 157-162, 2010.
- ⁷⁵ Synthetic cannabinoids in herbal products. United Nations Office on Drugs and Crime. UNODC. Disponível em: https://www.unodc.org/documents/scientific/Synthetic_Cannabinoids.pdf. Acessado em 20 de abril de 2016.
- ⁷⁶ Recommended methods for the identification and analysis of synthetic cannabinoid receptor agonists in seized materials. United Nations Office on Drugs and Crime. UNODC. 2013. Disponível em: [https://www.unodc.org/documents/scientific/STNAR48_Synthetic_Cannabinoids_EN G.pdf](https://www.unodc.org/documents/scientific/STNAR48_Synthetic_Cannabinoids_EN_G.pdf). Acessado em 20 de abril de 2016.
- ⁷⁷ NAMERA, A.; KAWAMURA, M.; NAKAMOTO, A.; SAITO, T.; NAGAO, M. Comprehensive review of the detection methods for synthetic cannabinoids and cathinones. *Forensic Toxicol.*, **33**, 175-194, 2015.
- ⁷⁸ ELSOHLY, M. A.; GUL, W.; WANAS, A. S.; RADWAN, M. M. Synthetic cannabinoids: Analysis and metabolites. *Life Sci.*, **97**, 78-90, 2014.
- ⁷⁹ ZNALEZIONA, J.; GINTEROVÁ, P.; PETR, J.; ONDRA, P.; VÁLKA, I.; ŠEVČÍK, J.; CHRASTINA, J.; MAIER, V. Determination and identification of synthetic cannabinoids and their metabolites in different matrices by modern analytical techniques – a review. *Anal. Chimica Acta*, **874**, 11-25, 2015.
- ⁸⁰ MÖLLER, I.; WINTERMEYER, A.; BENDER, K.; JÜBNER, M.; THOMAS, A.; KRUG, O.; SCHÄNZER, W.; THEVIS, M. Screening for the synthetic cannabinoid JWH-018 and its major metabolites in human doping controls. *Drug Test Anal.* **3**, 609-620, 2010.
- ⁸¹ KNEISEL, S.; SPECK, M.; MOOSMANN, B.; CORNEILLIE, T. M.; BUTLIN, N. G.; AUWÄRTER, V. LC/ESI-MS/MS method for quantification of 28 synthetic cannabinoids in neat oral fluid and its application to preliminary studies on their detection Windows. *Anal. Bioanal. Chem.*, **405**, 4691-4706, 2013.
- ⁸² SALOMONE, A.; GERACE, E.; D'URSO, F.; DI CORCIA, D.; VINCENTI, M. Simultaneous analysis of several synthetic cannabinoids, THC, CBD and CBN, in

hair by ultra-high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. Method validation and application to real samples. *J. Mass Spectrom.* **47**, 604-610, 2012.

⁸³ CHOI, H.; HEO, S.; CHOE, S.; YANG, W.; PARK, Y.; KIM, E.; CHUNG, H.; LEE, J. Simultaneous analysis of synthetic cannabinoids in the materials seized during drug trafficking using GC-MS. *Anal. Bioanal. Chem.* **405**, 3937-3944, 2012.

⁸⁴ VALOTI, E.; CASAGNI, E.; DELL'ACQUA, L.; PALLAVICINI, M.; RODA, G.; RUSCONI, C.; STRANIERO, V.; GAMBARO, V. Identification of 1-butyl-3-(1-(4-methyl)naphthoyl)indole detected for the first time in "herbal high" products on the Italian market. *Forensic Sci. Int.* **223**, 42-46, 2012.

⁸⁵ LOGAN, B. K.; REINHOLD, L. E.; XU, A.; DIAMOND, F. X. Identification of Synthetic Cannabinoids in Herbal Incense Blends in the United States. *J. Forensic Sci.*, **57**, 1168-1180, 2012.

⁸⁶ GOTTARDO, R.; SORIO, D.; MUSILE, G.; TRAPANI, E.; SERI, C.; SERPELLONI, G.; TAGLIARO, F. Screening for synthetic cannabinoids in hair by using LC-QTOF MS: A new and powerful approach to study the penetration of these new psychoactive substances in the population. *Medicine, Science And The Law*, **54**, 22-27, 2013.

⁸⁷ MUSAH, R. A.; DOMIN, M. A.; WALLING, M. A.; SHEPARD, J. R. Rapid identification of synthetic cannabinoids in herbal samples via direct analysis in real time mass spectrometry. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **26**, 1109-1114, 2012.

⁸⁸ ROLLINS, C.; SPUHLER, S.; CLEMENS, K.; PREDECKI, D.; RICHARDSON J. Qualitative and quantitative analysis of fluorine containing synthetic cannabinoids using NMR. 245th ACS National Meeting & Exposition, 2013, New Orleans - LA. 7-11.

⁸⁹ LANGER, N.; LINDIGKEIT, R.; SCHIEBEL, H.; ERNST, L.; BEUERLE, T. Identification and quantification of synthetic cannabinoids in 'spice-like' herbal mixtures: A snapshot of the German situation in the autumn of 2012. *Drug Test. Anal.*, **6**, 59-71, 2013.

⁹⁰ MA, Q.; BAI, H.; LI, W.; WANG, C.; COOKS, R. G.; OUYANG, Z. Rapid analysis of synthetic cannabinoids using a miniature mass spectrometer with ambient ionization capability. *Talanta*, **142**, 190-196, 2015.

⁹¹ COSTA, J. L. G. P.; MAIA, L. O.; ORLANDI-MATTOS P.; VILLARES, J. C.;

ESTEVEES, M. A. F. Neurobiologia da Cannabis: do sistema endocanabinoide aos transtornos por uso de Cannabis. *J Bras Psiquiatr.*, **60**, 111-122, 2011.

⁹² GODOY-MATOS, A. F.; GUEDES, E. P.; SOUZA, L. L.; VALÉRIO, C. M. O sistema endocanabinóide: novo paradigma no tratamento da síndrome metabólica. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, **50**, 390-399, 2006.

⁹³ Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 21 de 17 de junho de 2010. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. ANVISA. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/54a57e80480482e1aeeedbe70623c4ce6/RDC_21_de_17_06_2010.pdf?MOD=AJPERES. Acessado em 20 de abril de 2016.

⁹⁴ Resolução RE nº 4.108 de 17 de outubro de 2014. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. ANVISA. Disponível em: <http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1&pagina=46&data=20/10/2014>. Acessado em 20 de abril de 2016.

⁹⁵ Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 13 de 24 de março de 2015. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. ANVISA. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/legislacao#/visualizar/14941>. Acessado em 06 de setembro de 2016.

⁹⁶ GRIGORYEV, A.; SAVCHUK, S.; MELNIK, A.; MOSKALEVA, N.; DZHURKO, J.; ERSHOV, M.; NOSYREV, A.; VEDENIN, A.; IZOTOV, B.; ZABIROVA, I.; ROZHANETS, V. Chromatography–mass spectrometry studies on the metabolism of synthetic cannabinoids JWH-018 and JWH-073, psychoactive components of smoking mixtures. *J Chromatography B*, **879**, 1126-1136, 2011.

⁹⁷ CHA, H. J.; LEE, K.; SONG, M.; HYEON, Y.; HWANG, J.; JANG, C.; AHN, J.; JEON, S.; KIM, H.; KIM, Y.; SEONG, W.; KANG, H.; YOO, H. S.; JEONG, H. Dependence Potential of the Synthetic Cannabinoids JWH-073, JWH-081, and JWH-210: In Vivo and In Vitro Approaches. *Biomol. Th.*, **22**, 363-369, 2014.

⁹⁸ SHANKS, K. G.; WINSTON, D.; HEIDINGSFELDER, J.; BEHONICK, G. Case reports of synthetic cannabinoid XLR-11 associated fatalities. *Forensic Sci. Int.*, **252**, 6-9, 2015.

⁹⁹ CASALE, J. F.; HAYS, P. A. Characterization of Eleven 2,5-Dimethoxy-N-(2-methoxybenzyl)phenethylamine (NBOMe) Derivatives and Differentiation from their 3- and 4-Methoxybenzyl Analogues - Part I. *Microgram.J.*, **9**, 84-109, 2012.

¹⁰⁰ HARRISA, D. N.; HOKANSONA, S.; MILLERA, V.; JACKSON, G. P.

Fragmentation differences in the EI spectra of three synthetic cannabinoid positional isomers: JWH-250, JWH-302, and JWH-201. *Int. J. Mass Spectrom.*, **368**, 23-29, 2014.

¹⁰¹ GWAK, S.; ARROYO-MORA, L. E.; ALMIRALL, J. R. Qualitative analysis of seized synthetic cannabinoids and synthetic cathinones by gas chromatography triple quadrupole tandem mass spectrometry. *Drug Test. Anal.*, **7**, 121-130, 2014.

¹⁰² SMITH, F. T.; DERUITER, J.; ABDEL-HAY, K.; CLARK, C. R. GC-MS and FTIR evaluation of the six benzoyl-substituted-1-pentylindoles: Isomeric synthetic cannabinoids. *Talanta*, **129**, 171-182, 2014.

¹⁰³ THAXTON, A.; BELAL, T. S.; SMITH, F.; DERUITER, J.; ABDEL-HAY, K. M.; CLARK, C. R. GC-MS studies on the six naphthoyl-substituted 1-n-pentyl-indoles: JWH-018 and five regioisomeric equivalents. *Forensic Sci. Int.* **252**, 107-113, 2015.

¹⁰⁴ KUSANO, M.; ZAITSU, K.; NAKAYAMA, H.; NAKAJIMA, J.; HISATSUNE, K.; MORIYASU, T.; MATSUTA, S.; KATAGI, M.; TSUCHIHASHIA, H.; ISHIIA, A. Positional isomer differentiation of synthetic cannabinoid JWH-081 by GC-MS/MS. *J. Mass Spectrom.*, **50**, 586-591, 2015.

¹⁰⁵ HARRIS, D. N.; HOKANSON, S.; MILLER, V.; JACKSON, G. P. Fragmentation differences in the EI spectra of three synthetic cannabinoid positional isomers: JWH-250, JWH-302, and JWH-201. *International Journal Of Mass Spectrometry*, **368**, 23-29, 2014.

¹⁰⁶ MEROLA, G.; ATURKI, Z.; D'ORAZIO, G.; GOTTARDO, R.; MACCHIA, T.; TAGLIARO, F.; FANALI, S. Analysis of synthetic cannabinoids in herbal blends by means of nano-liquid chromatography. *Journal Of Pharmaceutical And Biomedical Analysis*, **71**, 45-53, 2012.

¹⁰⁷ KENNEDY, J.; SHANKS, K. G.; NATTA, K. V.; CONAWAY, M. C. P.; WISEMAN, J. M.; LAUGHLIN, B.; KOZAK, M. Rapid screening and identification of novel psychoactive substances using PaperSpray interfaced to high resolution mass spectrometry. *Clinical Mass Spectrometry*, In press, 2016.

¹⁰⁸ FILIP, M.; VLASSA, M.; COMAN, V.; HALMAGYI, A. Simultaneous determination of glucose, fructose, sucrose and sorbitol in the leaf and fruit peel of different apple cultivars by the HPLC-RI optimized method. *Food Chem.*, **199**, 653-659, 2016.

¹⁰⁹ SOHRABI, M. R.; DARABI, G. The application of continuous wavelet transform and least squares support vector machine for the simultaneous quantitative

spectrophotometric determination of Myricetin, Kaempferol and Quercetin as flavonoids in pharmaceutical plants. *Spectrochimica Acta Part A: Mol. Biomol. Spectrosc.*, **152**, 443-452, 2016.

¹¹⁰ KITANAKA, S.; TAKIDO, M. Demethyltorosaflavones C and D from *Cassia nomame*. *Phytochem.*, **31**, 2927-2929, 1992.

¹¹¹ PARQUE, H. G.; KOTHAPALLI, K. S. D.; PARQUE, W. J.; DEALLIE, C.; LIU, L.; LIANG, A.; LAWRENCE, P.; BRENNAN, J. T. Palmitic acid (16: 0) competes with omega-6 linoleic and omega-3 α -linolenic acids for FADS2 mediated Δ 6-desaturation. *Biochimica Et Biophysica Acta (bba) – Mol. Cell Biol. Lipid.*, **1861**, 91-97, 2016.

¹¹² WENBI, G.; XU, P.; WANG, K.; CANÇÃO, Y.; HONGYAN, Z. Determination and study on dissipation of 1-naphthylacetic acid in garlic and soil using high performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Food Chem. Toxicol.*, **49**, 2869-2874, 2011.

¹¹³ FAN, L.; WANG, Y.; LIANG, N.; HUANG, X.; FAN, C.; WU, Z.; HE, Z.; LI, Y.; YE, W. Quinic acid derivatives and coumarin glycoside from the roots and stems of *Erycibe obtusifolia*. *Phytochem. Letters.*, **14**, 185-189, 2015.

¹¹⁴ GÜNES, M.; SPEICHER, A. Efficient syntheses of (\pm)-hydrangenol, (\pm)-phyllodulcin and (\pm)-macrophyllol. *Tetrahedron*, **59**, 8799-8802, 2003.

¹¹⁵ GOVIL, G.; HOSUR, R. V.; SARAN, A. Conformational structure of glycerol trivalerate and its relation to phospholipids: Studies by NMR and potential energy calculations. *Chemistry And Physics Of Lipids*, **21**, 77-96, 1978.

¹¹⁶ Regulamento técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. Portaria n.º 344 de 12 de maio de 1998. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. ANVISA. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/hotsite/talidomida/legis/Portaria_344_98.pdf. Acessado em 20 de abril de 2016.

¹¹⁷ CHUNG, H.; PARK, M.; HAHN, E.; CHOI, H.; CHOI, H.; LIM, M. Recent Trends of Drug Abuse and Drug-Associated Deaths in Korea. *Annals Of The New York Academy Of Sciences*, **1025**, 458-464, 2004.