

UNIVERSIDADE DE CAXIAS DO SUL
ÁREA DO CONHECIMENTO DE CIÊNCIAS EXATAS E ENGENHARIAS
ENGENHARIA QUÍMICA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

GIOVANA ZARDO

**APLICAÇÃO DE ESPECTROMETRIA DE MASSA DE ALTA RESOLUÇÃO
(EMAR) NA IDENTIFICAÇÃO DE COMPOSTOS ATIVOS PRESENTES EM
COMPRIMIDOS POPULARMENTE CONHECIDOS COMO REBITE**

Caxias do Sul
2020

GIOVANA ZARDO

**APLICAÇÃO DE ESPECTROMETRIA DE MASSA DE ALTA RESOLUÇÃO
(EMAR) NA IDENTIFICAÇÃO DE COMPOSTOS ATIVOS PRESENTES EM
COMPRIMIDOS POPULARMENTE CONHECIDOS COMO REBITE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Engenharia Química pela Universidade de Caxias do Sul.

Orientador: Prof. Dr. Sidnei Moura e Silva

Caxias do Sul

2020

GIOVANA ZARDO

**APLICAÇÃO DE ESPECTROMETRIA DE MASSA DE ALTA RESOLUÇÃO
(EMAR) NA IDENTIFICAÇÃO DE COMPOSTOS ATIVOS PRESENTES EM
COMPRIMIDOS POPULARMENTE CONHECIDOS COMO REBITE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Engenharia Química pela Universidade de Caxias do Sul.

Orientador: Prof. Dr. Sidnei Moura e Silva

Aprovada em 10 de dezembro de 2020.

Banca examinadora

Prof. Dr. Sidnei Moura e Silva - Orientador

Universidade de Caxias do Sul - UCS

Prof^a. Dr^a. Camila Baldasso

Universidade de Caxias do Sul - UCS

Dr. Rafael Menck de Almeida

Universidade de São Paulo - USP

RESUMO

O uso de substâncias psicoativas por motoristas profissionais tem grande impacto nos números de mortes e acidentes de trânsito. Os padrões de uso desses condutores são anfetaminas e derivados. O consumo de estimulantes se deve ao fato das necessidades econômicas e condições de trabalho, precisando manter-se acordado por mais tempo do que o regulamentado pela Lei nº 13.103. Esses estimulantes atuam no sistema nervoso central e como efeito colateral causam euforia e insônia, além de combaterem a fadiga. Para evitar as legislações propostas no controle de drogas, os fabricantes buscam sintetizar e inserir novas substâncias no mercado ilícito, sendo a maioria não detectável nas medidas rotineiras de triagem. Com o crescente número de novas substâncias psicoativas, se faz necessário a constante busca por novos métodos de detecção. A espectrometria de massa de alta resolução (EMAR) tem sido muito utilizada em pesquisas forenses, devido à sua sensibilidade e seletividade, melhorando o processo de identificação e confirmação de substâncias. Dessa forma, o objetivo desse trabalho foi a identificação de compostos presentes em rebites utilizados por motoristas profissionais, auxiliando à legislação quanto à presença de novos compostos ativos em comparação aos já avaliados nos exames toxicológicos, demonstrando a aplicabilidade da EMAR na qualificação de compostos conhecidos e ainda não identificados neste padrão de uso. Para isso, foram analisados seis comprimidos de rebite diluídos em 2-propanol e água ultra pura, injetados no espectrômetro de massa de alta resolução por infusão direta, obtendo um curto tempo de análise e alto rendimento. A partir dos espectros obtidos, foi possível identificar cafeína, clobenzorex, feniltoloxamina, lidocaína, sildenafil e 8-cloroteofilina. O uso de uma técnica mais exata, como a EMAR, contribui para a confirmação de substâncias até então desconhecidas, além de possibilitar o reprocessamento de uma amostra usando o banco de dados espectral atualizado, não sendo necessário nova extração ou reanálise. Os compostos ativos presentes nos comprimidos testados não são detectados nos exames toxicológicos atuais. Essa pesquisa mostra a necessidade de estudos para identificação de novas substâncias consumidas por motoristas profissionais, sendo de suma importância a inclusão dessas novas drogas ilícitas nas fiscalizações realizadas.

Palavras-chave: Anfetaminas, Comprimidos, Drogas, Espectrometria de Massa de Alta Resolução (EMAR), Motoristas Profissionais, Novas Substâncias Psicoativas (NPS), Rebites.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura química das anfetaminas.....	14
Figura 2 - Estrutura química da metanfetamina (a) e femproporex (b)	14
Figura 3 - Estrutura química da MDMA	16
Figura 4 - Componentes de um espectrômetro de massas.....	20
Figura 5 - Representação esquemática do processo de ionização	21
Figura 6 - Esquema de um analisador de massas QTOF	23
Figura 7 - Espectros de massas no modo ESI(+) do comprimido VGL, diluído em: (a) água ultra pura, (b) diclorometano, (c) 2-propanol, (d) metanol e (e) acetonitrila	30
Figura 8 - Espectros de massas no modo ESI(-) do comprimido VGL, diluído em: (a) água ultra pura, (b) diclorometano, (c) 2-propanol, (d) metanol e (e) acetonitrila	31
Figura 9 - Fragmentação do composto clobenzorex	33
Figura 10 - Fragmentação do composto cafeína.....	33
Figura 11 - Comparação da m/z exata, razão isotópica e perfil de fragmentação para íon com m/z 195.0876, determinado como cafeína	34
Figura 12 - Comparação da m/z exata, razão isotópica e perfil de fragmentação para íon com m/z 260.1211, determinado como clobenzorex	35
Figura 13 - Espectros de massas do rebite DSB diluído em (a) água e (b) 2-propanol	51
Figura 14 - Espectros de massas do rebite CJE diluído em (a) água e (b) 2-propanol	52
Figura 15 - Espectros de massas do rebite EST diluído em (a) água e (b) 2-propanol	53
Figura 16 - Espectro de massas do rebite AMR diluído em água	54
Figura 17 - Espectro de massas do rebite AFT diluído em 2-propanol	54
Figura 18 - Espectros de massas do rebite DSB diluído em (a) 2-propanol e (b) água	55
Figura 19 - Espectros de massas do rebite CJE diluído em (a) 2-propanol e (b) água	56

Figura 20 - Espectros de massas do rebite EST diluído em (a) 2-propanol e (b) água	57
Figura 21 - Espectros de massas do rebite AMR diluído em (a) 2-propanol e (b) água.....	58
Figura 22 - Espectro de massas do rebite AFT diluído em 2-propanol	59

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	8
1.1	OBJETIVOS	10
1.1.1	Objetivo geral	10
1.1.2	Objetivos específicos	10
2	REFERENCIAL TEÓRICO	11
2.1	CONSUMO DE ESTIMULANTES POR MOTORISTAS PROFISSIONAIS .	11
2.2	ESTIMULANTES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL (SNC)	13
2.2.1	Estimulantes psicomotores	13
2.2.1.1	Anfetaminas e relacionados	14
2.2.2	Fármacos psicomiméticos (psicodélicos ou alucinógenos)	15
2.2.2.1	Ecstasy.....	15
2.3	EFEITOS PSÍQUICOS E METABOLISMO DOS ESTIMULANTES	17
2.4	CONTROLE DE SUBSTÂNCIAS ILÍCITAS.....	18
2.5	ESPECTROMETRIA DE MASSAS	19
2.5.1	Introdução da amostra	20
2.5.2	Fonte de ionizador	21
2.5.3	Analizador de massa	22
2.5.4	Detectores	23
2.5.5	Espectrometria de massa de alta resolução	24
2.6	UTILIZAÇÃO DE EMAR EM APLICAÇÕES FORENSES	24
3	MATERIAIS E MÉTODOS	26
3.1	AMOSTRAS - REBITES.....	26
3.2	PREPARO DA AMOSTRA	26
3.3	ESPECTRÔMETRO DE MASSA DE ALTA RESOLUÇÃO	27
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	29

4.1	OTIMIZAÇÃO DO MÉTODO DE EXTRAÇÃO E ANÁLISE DE RESULTADOS.....	29
4.2	DIAGNÓSTICO IÔNICO – ESI(+)	32
4.3	DIAGNÓSTICO IÔNICO – ESI(-)	36
5	CONCLUSÕES	41
6	PERSPECTIVAS FUTURAS	42
	REFERÊNCIAS	43
	ANEXO A	51
	ANEXO B	55

1 INTRODUÇÃO

O crescimento exponencial da população faz com que haja uma demanda cada vez maior por transporte rodoviário. O relatório estatístico disponibilizado pelo Departamento Nacional de Trânsito, afirma que em fevereiro de 2020 a frota de veículos automotores chegou a 105,3 milhões, onde 3,5 milhões correspondem à frota de veículos de transporte de cargas (BRASIL, 2020). Neste sentido, mais de 60 % de bens e mercadorias é realizado por vias rodoviárias, sendo este de suma importância para a economia do país (BOMBANA, 2016).

Pela alta densidade rodoviária há uma maior probabilidade de acidentes de trânsito, os quais atingiram em 2019 uma média de 85 ocorrências a cada 100 km (CNT, 2019). Suas principais causas estão relacionadas à velocidade, ausência do uso de equipamentos de segurança e direção perigosa sob efeito de substâncias psicoativas. Dirigir um veículo automotor necessita consciência plena, sendo que alterações em funções motoras e cognitivas podem reduzir significativamente o desempenho ao volante (CYPRIANO, 2019).

A associação entre direção sob a influência de drogas e acidentes de trânsito coloca o Brasil entre os países com maior número de mortes ligada a este fator. A estimativa da taxa de mortalidade no trânsito em 2016, foi de 19,7 mortes para cada 100 mil habitantes (OPAS, 2019b). Além disso, a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), afirma que a cada ano aproximadamente 1,35 milhões de pessoas morrem em acidentes de trânsito (OPAS, 2019a).

Neste sentido, os países subdesenvolvidos são os que possuem maior número de mortes no trânsito (93 %), sendo a região africana a mais afetada pela mortalidade neste quesito. Na mesma linha, mesmo em países de primeiro mundo, a população mais afetada é a com menor poder aquisitivo (OPAS, 2019a). Cypriano (2019) justifica que esses países não conseguiram acompanhar o crescimento do número de veículos com a melhoria na infraestrutura e nas fiscalizações.

Segundo Bombana *et al.* (2017), os motoristas de caminhões estão envolvidos em 33,4 % dos acidentes de trânsito e em 43 % das mortes causadas por estes acidentes. O uso de substâncias psicoativas, tem grande impacto nesses números, pois aumentam cinco vezes o risco de acidentes fatais em comparação com motoristas que não fizeram o uso de nenhum composto psicoativo (OPAS, 2019a). O consumo de estimulantes por motoristas profissionais se deve ao fato das longas

jornadas de trabalho, precisando manter-se acordado por mais tempo (TAKITANE, 2013).

O padrão de uso desses profissionais são as anfetaminas e derivados. Apesar de drogas ilícitas, os motoristas conseguem fazer o consumo através de medicamentos que possuem o princípio ativo dos estimulantes, como os inibidores de apetite (BRASIL, 2011; GJERDE, 2014). Esses estimulantes atuam no sistema nervoso central e como efeito colateral causam euforia, insônia, aumentam a resistência do usuário e combatem a fadiga. Em contrapartida, podem causar paranoia e pânico, taquicardia, aumento de pressão sanguínea, além de alterar a capacidade psicomotora do condutor (RANG, 2016; CEBRID, 2003; TAKITANE, 2013).

Para evitar as legislações propostas no controle de drogas, os fabricantes buscam diversidade estrutural como modificação sintética, mas com os mesmos efeitos de drogas já existentes sem se preocuparem com sua toxicidade (UNODC, 2013). Com o crescente número de novas substâncias psicoativas, se faz necessário a constante busca por novos métodos de detecção. As principais preocupações estão relacionadas ao risco causado pelos efeitos colaterais na saúde do consumidor, desafiando a prevenção e o tratamento e no desafio para as políticas de drogas, visto que suas propriedades e autenticidade são desconhecidas (FERNANDES, 2018; SOUZA, 2018).

A espectrometria de massa de alta resolução (EMAR) tem sido utilizada para determinar a composição química em misturas complexas. Características como a massa exata, a razão isotópica e o perfil de fragmentação podem ser utilizados para confirmação de compostos químicos presentes em amostras com objetivo forense. Santos *et al.* (2020) demonstra aplicabilidade da técnica para os compostos presentes em comprimidos apreendidos como ecstasy, por exemplo. Outras características como a qualificação de moléculas alvo e não-alvo (previstas e não previstas), resolução, sensibilidade analítica, necessidade mínima de preparo de amostras, também são importantes em aplicações forenses. Nesse sentido, pode vir a auxiliar à legislação quanto à presença de outros compostos ativos em medicamentos consumidos por motoristas (LEITE, 2018; PAVIA *et al.*, 2015; CHIARELLO, 2018).

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

O trabalho tem como objetivo geral utilizar a espectrometria de massa de alta resolução (EMAR) para a caracterização química dos compostos presentes e conhecidos em comprimidos que são facilmente acessados por motoristas profissionais, bem como os que ainda não são descritos neste padrão de uso.

1.1.2 Objetivos específicos

- Determinar a forma mais adequada para a extração (pré-análise) e análise de EMAR para qualificar os compostos ativos presentes em comprimidos usados por caminhoneiros e outros motoristas profissionais;
- Avaliar a presença de moléculas ativas conhecidas e desconhecidas neste padrão de uso.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 CONSUMO DE ESTIMULANTES POR MOTORISTAS PROFISSIONAIS

As propriedades estimulantes tornam as anfetaminas uma substância de uso frequente. Os principais consumidores que as adquirem sem receita médica são estudantes, atletas e caminhoneiros. Essa última classe denomina as anfetaminas utilizadas como “rebite” ou “bolinhas” e é considerado um grupo bastante suscetível ao uso de drogas (BOMBANA, 2016; MUAKAD, 2013).

Estudos recentes apontam constante associação de direção e uso de cocaína, anfetamina, tetra-hidrocanabinol (THC) e opiáceos em motoristas de diversos países como Estados Unidos, Brasil, Noruega, Espanha, Itália e Hungria. Os resultados obtidos diferem de região para região, mas comprovam a grande diversidade de drogas ilegais detectadas em todos os locais estudados (KWON, 2019). Classes de medicamentos como benzodiazepínicos, antidepressivos, anti-histamínicos, opioides e relaxantes musculares também são muito utilizadas por motoristas profissionais. No entanto, o padrão de uso desta categoria são as anfetaminas e seus derivados (BOMBANA *et al.*, 2017; CYPRIANO, 2019).

O consumo de substâncias psicoativas como o rebite, submetem ao condutor a sensação de melhor desempenho na condução do veículo. Entretanto, qualquer quantidade ingerida provoca alterações cognitivas que reduzem a capacidade de dirigir com segurança. As necessidades econômicas e as condições de trabalho fazem com que muitos motoristas profissionais (principalmente condutores de veículos pesados) dirijam por longos períodos. Para isso, é comum o uso de compostos estimulantes afim de deixar o condutor ativo por mais tempo do que o regulamentado pela Lei nº 13.103 (TAKITANE, 2013; BRASIL, 2015c).

A regulamentação da Lei nº 13.103, conhecida como a Lei dos Caminhoneiros, permite jornada diária de oito horas além de mais quatro horas extras. Também exige exames toxicológicos a cada dois anos e meio ou na admissão e demissão de motoristas das classes C, D e E (BRASIL, 2015c). Esses exames toxicológicos visam identificar o uso de substâncias psicoativas, além de auxiliar no controle e na prevenção de drogas (PANTALEÃO, 2012).

Nos testes toxicológicos atuais é utilizado cabelo como matriz biológica preferencial, sendo possível fornecer informações sobre o uso da substância a longo

prazo. A facilidade de coleta e dificuldade de adulteração são vantagens para esse tipo de matriz em comparação com as matrizes tradicionais como urina e sangue. Como técnica confirmatória, é utilizada a cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa, mas em alguns laboratórios utiliza-se a cromatografia líquida (PANTALEÃO, 2012).

Para burlarem as fiscalizações de drogas conhecidas, novas substâncias psicoativas são sintetizadas e inseridas no mercado ilícito, sendo a maioria não detectável nas medidas rotineiras de triagem de drogas. Esse fator potencializa o uso por caminhoneiros, evitando a confirmação do consumo dessas substâncias durante os exames regulares (PEACOCK, 2019).

Novas Substâncias Psicoativas (NPS, do inglês *New Psychoactive Substances*) são definidas pelo Escritório das Nações Unidas Sobre Drogas e Crime (UNODC) como “substâncias de abuso, de forma pura ou em preparação, que não são controladas [...], mas podem representar uma ameaça à saúde pública” (UNODC, 2019). Sua inserção ao mercado pode ocorrer através de medicamentos prescritos, inclusive adulterados e falsificados e, também, difundidos em drogas ilícitas já existentes (PEACOCK, 2019).

Até dezembro de 2019, mais de 950 novas substâncias psicoativas tinham sido relatadas ao Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime (UNODC, do inglês *United Nations Office on Drugs and Crime*), sendo a maioria de efeitos farmacológicos das categorias de estimulantes (36 %), seguidos por agonistas sintéticos dos receptores canabinoides (31 %) e alucinógenos clássicos (15 %) (UNODC, 2019). Entre esses, os principais representantes conhecidos são a anfetamina, cocaína e 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) (PEACOCK, 2019).

Em 2014, um estudo concomitante realizado no Brasil e na Noruega, revelou a prevalência no uso de substâncias psicoativas pelos motoristas brasileiros em relação aos noruegueses. O fármaco anfetamínico femproporex foi o mais encontrado em amostras de urina de caminhoneiros (GJERDE, 2014). Esse fármaco é um depressor de apetite, porém é comumente utilizado como estimulante, sendo metabolizado em anfetamina e metanfetamina (BRASIL, 2011).

Outro estudo realizado com 2.235 condutores no país afirma ter encontrado estimulantes anfetamínicos (dentre todos os tipos, os mais conhecidos: anfetamina, metanfetamina e femproporex) em 60 motoristas testados, desses, 41,6 % eram o fármaco femproporex. O grande número de casos relacionados ao uso desse fármaco

se deve à facilidade de comercialização. Mesmo que proibido, o femproporex nunca deixou de ser vendido, principalmente na forma de 'rebite', para profissionais cuja atividade necessita de concentração por um longo período (LEITE, 2018).

De acordo com o Relatório Mundial Sobre Drogas de 2013, a grande ameaça no consumo das substâncias psicoativas está ligada à desinformação do conteúdo existentes nessas substâncias e na falta de conhecimento dos efeitos toxicológicos causados pelo seu consumo. Outro impacto negativo à saúde está relacionado ao uso não medicinal de medicamentos com prescrição médica e no uso indevido de medicamentos para fins recreativos, além da dificuldade na distinção de alguns NPS com medicamentos falsos ou legítimos (UNODC, 2013; PEACOCK, 2019).

2.2 ESTIMULANTES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL (SNC)

Estimulantes do sistema nervoso central são substâncias que aceleram a atividade do cérebro, fazendo com que atue de forma mais rápida. Os fármacos que atuam no SNC são os mais autoadministrados por motivos não médicos. Por outro lado, alguns usuários com prescrição médica permanecem consumindo o fármaco mesmo após a sua melhora, levando ao uso abusivo da droga. Esses estimulantes se dividem em duas categorias: estimulantes psicomotores e fármacos psicomiméticos (RANG, 2016).

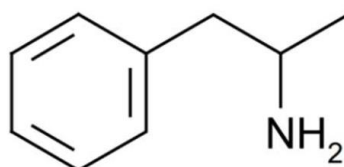
2.2.1 Estimulantes psicomotores

Os estimulantes psicomotores são responsáveis pela excitação e euforia, inibidores de fadiga e aumento da atividade motora. São utilizados clinicamente para o tratamento de transtorno de déficit de atenção com hiperatividade, narcolepsia (sono incontrolável) e como moderadores de apetite. Porém, seu uso traz riscos de dependência, efeitos colaterais simpatomiméticos, hipertensão e lesão fetal. São exemplos de estimulantes psicomotores: anfetaminas e relacionados, metilfenidato, modafinil, cocaína, mefedrona e metilxantinas (RANG, 2016).

2.2.1.1 Anfetaminas e relacionados

A anfetamina é um estimulante sintetizado em laboratório e tem a função de produzir intensa estimulação ao cérebro, fazendo com que funcione de forma mais acelerada, da mesma forma que os demais estimulantes do SNC. Essa substância é inibidora da monoaminoxidase, enzima responsável pela oxidação da noradrenalina e serotonina. Sua estrutura básica é uma fenetilamina substituída, conforme apresentado na Figura 1 (TEIXEIRA, 2011; LEITE, 2018).

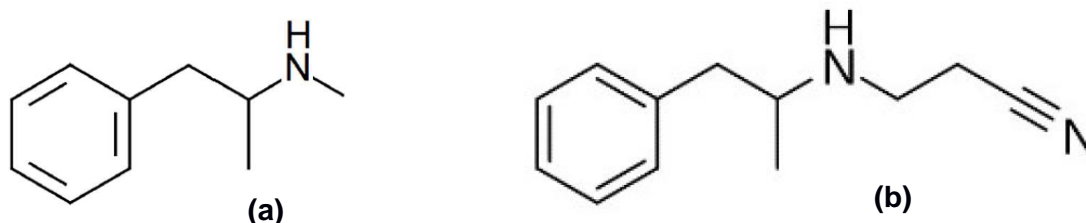
Figura 1 - Estrutura química das anfetaminas



Fonte: Leite (2018).

Anfetaminas e derivados pertencem ao grupo de estimulantes anfetamínicos (ATS, do inglês *Amphetamine-Type Stimulants*) que possuem efeitos farmacológicos e toxicológicos semelhantes (TEIXEIRA, 2011). Dentre eles, podemos citar também a metanfetamina e o femproporex, pois são os principais derivados da anfetamina e os consumidos com maior frequência no Brasil. Suas estruturas podem ser observadas na Figura 2 (LEITE, 2018).

Figura 2 - Estrutura química da metanfetamina (a) e femproporex (b)



Fonte: Leite (2018).

A anfetamina foi criada em 1887 pelo químico Lazar Edeleanu, na Alemanha, com o intuito de ser comercializada como descongestionante nasal. Toda via, apenas em 1927 iniciou sua comercialização como estimulante do SNC. Foi utilizada de forma

medicinal no tratamento de narcolepsia, obesidade, hipotensão e na síndrome de hiperatividade em crianças (TEIXEIRA, 2011).

Foi muito consumida pelos soldados durante a Segunda Guerra Mundial para ajudar no combate à fadiga, aumentar o estado de alerta e a resistência. No Japão, operários de fábrica de munição recebiam grandes doses de anfetamina para evitar a sonolência afim de maior produtividade. Consequência disso, foi o aumento de 500 vezes no número de dependentes no país, o que gerou um alerta do consumo maciço dessa substância (MUAKAD, 2013).

O uso da anfetamina e derivados pode ser feito via oral através de cápsulas ou comprimidos, via intravenosa por usuários crônicos, aspirada pelo nariz (sob forma de pó) ou diluída em bebidas alcoólicas. Possui caráter básico, com pKa de aproximadamente 9,9, e peso molecular de $135,21 \text{ g mol}^{-1}$ (RANG, 2016; DE LA TORRE, 2004).

O consumo das anfetaminas e derivados utilizados como inibidores de apetite e nos distúrbios de hiperatividade em crianças, possuem comercialização fiscalizada pela Portaria 344/98 da ANVISA. Já os anfetamínicos com formulações de descongestionantes nasais são de venda livre (OGA, 2008).

2.2.2 Fármacos psicomiméticos (psicodélicos ou alucinógenos)

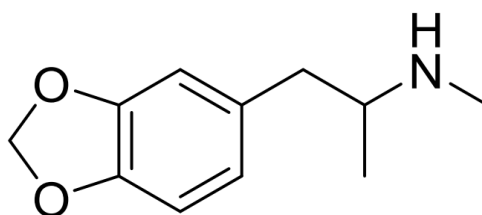
Os fármacos psicomiméticos afetam a função mental como o pensamento, a percepção e o humor, mas não causam a dependência. São exemplos o LSD, ecstasy (MDMA), mescalina, psilocibina, cetamina, THC e a salvinorina. Apenas os fármacos cetamina e THC possuem uso clínico como anestésico dissociativo, ação antidepressiva e antieméticas. Contudo, todos os fármacos desse grupo são classificados como de uso abusivo, ou seja, aumentam as consequências prejudiciais ao usuário, interferindo em suas relações humanas (RANG, 2016).

2.2.2.1 Ecstasy

A 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA), popularmente conhecida como ecstasy, é uma substância sintética derivada da metanfetamina, apresentando efeitos estimulantes e alucinógenos. Pertence à família química das fenetilaminas e

diferencia da estrutura da metanfetamina apenas pelo grupamento metilenodioxi ligado ao anel aromático, conforme Figura 3 (BÓRIO, 2011). A substituição do grupo metóxi na posição m do anel aromático altera drasticamente a ação do derivados anfetamínicos, possuindo propriedades alucinógenas para estes compostos (OGA, 2008).

Figura 3 - Estrutura química da MDMA



Fonte: Cipriano (2018).

A MDMA foi sintetizada pela primeira vez em 1912 e em 1914 foi patenteada pela empresa Merck® como um moderador de apetite, mas devido à baixa utilidade clínica os estudos dessa substância foram descontinuados. Somente na década de 70, foi sugerido o uso da MDMA em conjunto com a psicoterapia, pois acreditava-se que o uso dessa substância deixava o paciente mais à vontade durante sua consulta (LAPACHINSKE, 2004).

No entanto, em fevereiro de 1986 a Organização Mundial da Saúde e a Organização das Nações Unidas classificaram internacionalmente a MDMA como uma substância pertencente à categoria I: medicamentos sem uso médico e com alto potencial de abuso (LAPACHINSKE, 2004). O consumo das anfetaminas com propriedades alucinógenas só pode ocorrer por uso proscrito, no Brasil (OGA, 2008).

O ecstasy é encontrado na forma de comprimidos, cápsulas ou pó. A inalação de vapor não é possível já que são bases livres voláteis. Contudo, podem ser injetados ou consumidos através da inalação do pó (COSTA, 2004). A concentração presente em um comprimido, geralmente utilizada de forma recreacional, varia entre 50 e 150 mg de MDMA (OGA, 2008).

2.3 EFEITOS PSÍQUICOS E METABOLISMO DOS ESTIMULANTES

Os principais efeitos das anfetaminas e relacionados são a estimulação locomotora, euforia, insônia e aumento de resistência. Porém, seu consumo pode causar ansiedade, depressão e irritabilidade, além de ocorrer a degeneração dos neurônios responsáveis pela produção de serotonina. Quando ingeridas em doses elevadas podem ocasionar paranoia e pânico, chamada de psicose anfetamínica. Se consumidas de forma contínua podem desenvolver anorexia, alucinações, comportamento agressivo, dilatação na pupila dos olhos, taquicardia e aumento da pressão sanguínea (RANG, 2016; CEBRID, 2003; TAKITANE, 2013).

Os estimulantes anfetamínicos têm rápida absorção no trato gastrointestinal e atravessa a barreira hematoencefálica com facilidade devido a sua característica lipossolúvel. O bom estado de saúde do usuário contribui para a eliminação dos estimulantes do tipo anfetaminas, que ocorre principalmente através da urina. A anfetamina possui meia-vida de eliminação de 5 a 30 horas, dependendo principalmente do pH urinário: quanto mais ácido maior taxa de eliminação, visto que um fármaco básico é mais rapidamente excretado em urina ácida (RANG, 2016; DE LA TORRE, 2004).

Segundo Rang (2016), os principais efeitos da MDMA se dão sobre a confusão mental, ocorrendo alucinações visuais, auditivas, táteis e olfativas. Os usuários relatam sentir-se eufóricos, estimulados, com elevado humor e energia, além de se sentirem induzidos à empatia (LAPACHINSKE, 2004). Em razão dos efeitos causados, a MDMA ficou conhecida nos anos 80 como a droga de festa (do inglês *dance drug*), sendo consumida de forma recreacional em festas conhecidas como *raves* (RANG, 2016).

Os efeitos adversos ao consumo do MDMA podem variar de usuário para usuário, além de apresentar efeitos diferentes dependendo da qualidade da droga, da frequência em que é consumida, do método de administração, do estado de saúde do usuário e se é feito associação com outras drogas e/ou álcool (GREEN, 2019). Doenças e morte súbita podem ocorrer após o uso da droga, apresentando hipertermia aguda, falência cardíaca e até mesmo hiponatremia devido à secreção inapropriada do hormônio antidiurético (RANG, 2016).

Quando ingerida, a droga é distribuída pelo organismo até chegar ao cérebro. O metabolismo da droga é feito principalmente pelo fígado e atinge pico de

concentração plasmática de duas horas aproximadamente. Possui uma eliminação lenta pela urina, com meia vida plasmática de aproximadamente 8 horas (CEBRID, 2012; OGA, 2008).

Em vista do risco que o uso das anfetaminas pode causar ao usuário, análises toxicológicas e investigações forenses possuem crescente tendência de aplicação. Amostras biológicas como urina, sangue, saliva, suor, unha e cabelo, são comumente utilizadas para detecção dessas substâncias. Os exames utilizando cabelo permitem informações de uso a longo prazo ou até mesmo informações sobre o padrão de uso de certa substância, enquanto o sangue fornece informações de curto prazo (PANTALEÃO, 2012).

Recentemente, novas metodologias analíticas têm buscado a identificação de drogas e seus metabólitos com pouco ou nenhuma preparação das amostras, obtendo resultados rápidos, seguros e reproduzíveis. Além disso, a legislação relacionada ao tráfico de drogas também se beneficia com a aplicação dessa técnica nas resoluções de conflitos judiciais (CUNHA *et al.*, 2015).

2.4 CONTROLE DE SUBSTÂNCIAS ILÍCITAS

No início do século XX, preocupados com o aumento significativo no consumo de ópio, alguns países asiáticos e europeus se reuniram para debaterem sobre o problema das drogas. A partir disso, assinaram as três convenções sobre drogas, sendo atualmente uma referência internacionalmente legal para este assunto (UNODC, 2020).

O controle internacional de drogas baseia-se nas convenções da Organização das Nações Unidas: Convenção Única sobre Entorpecentes, Convenção Sobre Substâncias Psicotrópicas e Convenção Contra o Tráfico Ilícito de Entorpecentes e Substâncias Psicotrópicas. Com isso, o Comitê de Especialistas da Organização Mundial da Saúde em Dependência de Drogas estuda o potencial de abuso e riscos que tal substância poder vir ocasionar, recomendando (em casos positivos para os potenciais estudados) o controle à ONU e à Comissão de Entorpecentes. Quando uma substância passa a ser controlada, os Estados-membros desenvolvem suas legislações sobre drogas, a fim de estabelecer estratégias de controle (PEACOCK, 2019; UNODC, 2020).

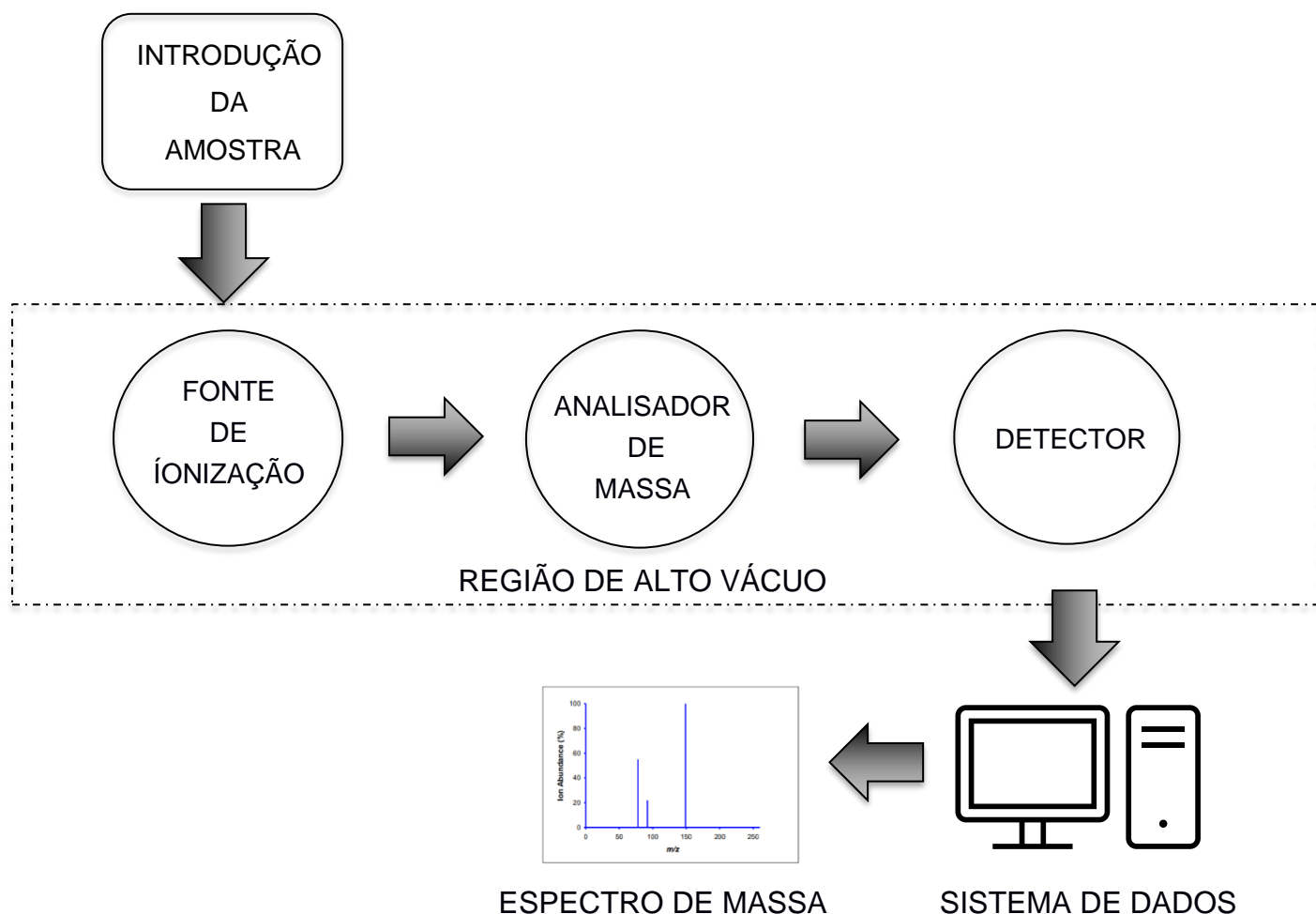
Os estudos para controle de uma substância precisam ser baseados em evidências científicas para desenvolver respostas ao uso de drogas e suas consequências. Estudos analíticos forenses e toxicológicos podem detectar, identificar e quantificar substâncias ilícitas em drogas e em amostras biológicas. Esses estudos necessitam de equipamentos analíticos específicos, como a espectrometria de massa de alta resolução (PEACOCK, 2019; UNODC, 2020).

2.5 ESPECTROMETRIA DE MASSA

Espectrometria de massa é baseada no estudo das massas de átomos, moléculas ou seus fragmentos. Essa técnica consiste no cálculo da razão massa/carga (m/z) detectando o número de íons. A molécula analisada sofre um processo de ionização seguido por um processo de seleção (separação) e por fim, o analisador de massa separa os íons por sua razão m/z (HARRIS, 2017).

Um espectrômetro de massa basicamente possui uma fonte de íons, um separador de massa e um detector. Um sinal é registrado e irá gerar o espectro de massa, no qual consiste em um gráfico da soma dos íons detectados com os valores da razão m/z , conforme Figura 4 (HARRIS, 2017).

Figura 4 - Componentes de um espectrômetro de massas



Fonte: Adaptado de Pavia *et al.* (2015).

2.5.1 Introdução da amostra

Um fluxo de moléculas deve ser inserido na fonte de ionização para que estes íons sejam formados. A amostra pode estar na forma de gás, líquido ou sólido, mas deverá converter-se em vapor a uma quantidade suficiente para obter o fluxo de moléculas. As amostras podem ser injetadas na câmara de ionização com auxílio de um sistema prévio de separação como um cromatógrafo ou através de infusão direta, como será realizado neste trabalho (PAVIA *et al.*, 2015).

A infusão direta é uma técnica de alto rendimento, podendo obter um curto tempo de análise. Conseqüentemente aumenta a reprodutibilidade entre as amostras e melhora a exatidão das análises (PAVIA *et al.*, 2015; CHIARELLO, 2018).

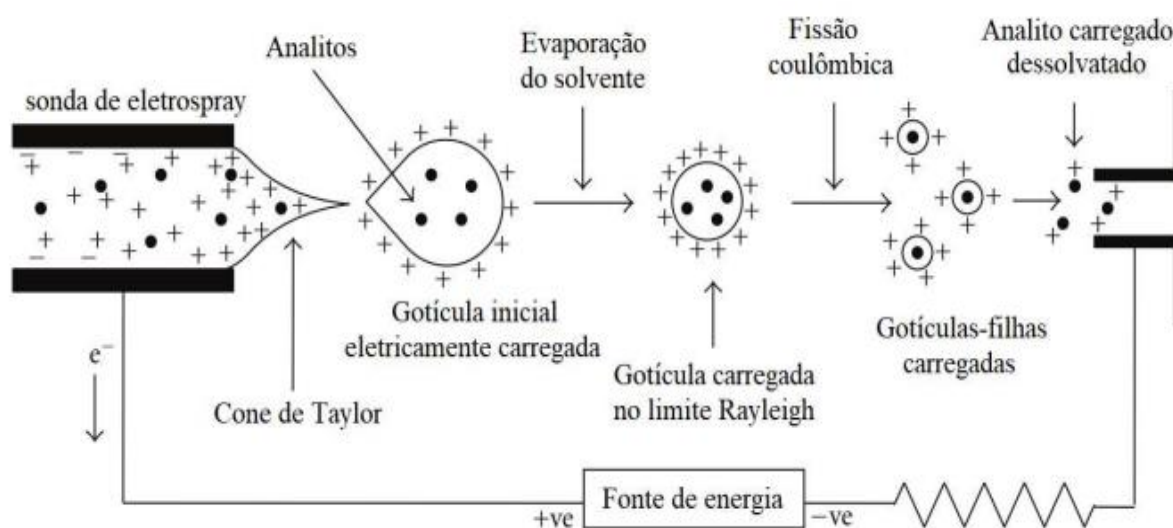
2.5.2 Fonte de ionização

A infusão direta é comumente utilizada com técnicas de ionização por pressão atmosférica, sendo utilizada a ionização por *electrospray* (ESI, do inglês *Electrospray Ionization*). A fonte de ionização possui inúmeras possibilidades e depende da substância a ser detectada (PAVIA *et al.*, 2015; CHIARELLO, 2018).

Na técnica ESI, a amostra é borrifada na ponta de um tubo capilar fino para dentro da câmara aquecida em pressão atmosférica. De acordo com Pavia *et al.* (2015), o tubo capilar possui em sua superfície um potencial de alta voltagem fazendo com que as gotículas carregadas sejam expulsas para dentro da câmara de ionização. As moléculas de solvente são evaporadas das gotículas devido a um contrafluxo de gás inerte em que são submetidas (PAVIA *et al.*, 2015).

A densidade de carga de cada gotícula aumenta devido a ação de um forte campo elétrico. Ocorre também o aumento das repulsões coulômbicas no interior da gota, dividindo-as em gotículas menores (VIEIRA, 2018). Esse processo continua até que os íons das amostras estejam livres de solventes e fiquem na forma gasosa, sendo atraídos para dentro do espectrômetro de massa por um campo elétrico de polaridade oposta (PAVIA *et al.*, 2015). O processo de ionização pode ser observado na Figura 5.

Figura 5 - Representação esquemática do processo de ionização



Fonte: Leite (2018).

2.5.3 Analisador de massa

Depois da fonte de ionização, os íons seguem ao analisador de massa, que consiste na separação dos íons de acordo com suas razões m/z . Esse analisador poderá ser do tipo quadrupolo, de tempo de voo (TOF, do inglês *Time-Of-Flight*), analisador magnético ou os de armadilha de íons (do inglês *Ion Trap*) (PAVIA *et al.*, 2015).

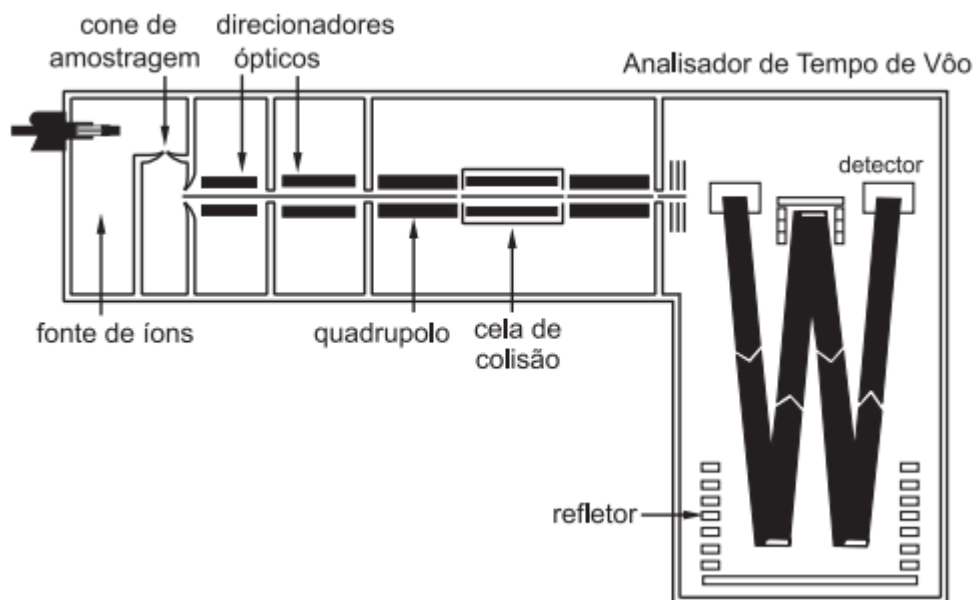
Os analisadores do tipo quadrupolo são constituídos por quatro hastes metálicas (eletrodos) conectadas em paralelo que utilizam um campo elétrico oscilante para estabilizar ou desestabilizar os íons seletivos que passam pelo centro do quadrupolo. Com a aplicação da voltagem, somente os íons com determinada razão m/z conseguem manter uma trajetória estável e chegam com tempos diferentes ao detector. Em contrapartida, os demais íons serão neutralizados e eliminados como moléculas sem carga, não chegando ao detector (CHIARELLO, 2018; DINIZ, 2011).

Nos analisadores do tipo tempo de voo, os íons carregados são acelerados a um tubo TOF para serem identificados e podem flutuar ao longo do trajeto. A razão m/z de cada íon produzido na fonte de ionização determina o tempo que leva para atravessar este tubo, sendo os mais leves mais rápidos para chegar ao detector do que os pesados. Neste analisador, os íons que possuem a mesma carga possuem energia cinética também iguais e a sua velocidade é inversamente proporcional a raiz quadrada da sua massa. Dessa forma, íons com mesma carga, mas com massas diferentes, acelerados por um campo magnético com potencial constante, possuem velocidades dependentes da sua massa e atingem o detector com tempo de voos diferentes (CHIARADIA, 2008; CHIARELLO, 2018; DINIZ, 2011).

Neste sentido, a combinação de mais de um analisador de massas é uma tendência recente. Os equipamentos híbridos como quadrupolo/tempo de voo (QTOF), apresentam um ganho de resolução que permitem um aumento significativo das potencialidades analíticas da técnica. Assim, amostras injetadas via infusão direta utilizam espectrômetros de massa com analisador QTOF (QTOF-MS), fazendo com que haja pouca ou nenhuma preparação de amostras e, a partir de informações como m/z exata, perfil isotópico e fragmentações características, seja possível caracterizar compostos em misturas complexas (DETTMET, 2007). Este modo de análise tem como característica alta velocidade de varredura, detectando todos os íons que

entram no tubo de voo em um certo tempo específico. Na Figura 6 é possível visualizar o analisador híbrido QTOF (CHIARADIA, 2008).

Figura 6 - Esquema de um analisador de massas QTOF



Fonte: Chiaradia (2008).

2.5.4 Detectores

Após passarem pelo analisador de massas, chegam ao detector do espectrômetro de massas que têm a função de detectar e amplificar o sinal da corrente de íons, transferindo os dados para processamento. Entre os detectores existentes podemos citar o fotomultiplicador e o multiplicador de elétrons (DINIZ, 2011)

O fotomultiplicador é um detector que converte íons positivos ou negativos em elétrons, que em seguida são transformados em fótons. O multiplicador de elétrons, por sua vez, é o mais utilizado nos espectrômetros atuais. Tem a característica de melhorar a sensibilidade do sistema, pois utilizam potenciais mais altos nos dínodos de conversão, acelerando os íons de massas altas. Funciona através da emissão de elétrons secundários produzidos por dínodos quando chocam com os íons oriundos dos analisadores (DINIZ, 2011).

2.5.5 Espectrometria de massa de alta resolução

A necessidade por equipamentos que operem com seletividade e sensibilidade faz com que haja a procura por analisadores de alta resolução que melhorem o processo de identificação e confirmação de uma série de parâmetros como a massa exata, sem interferências (CHIARELLO, 2018).

Segundo Harris (2017, p. 553), a espectrometria de massa de alta resolução (EMAR) determina “qual a composição correta, se o espectrômetro tiver a capacidade de distinguir diferenças de massas suficientemente pequenas”. A partir disso, possibilita determinar a razão m/z com até cinco casas decimais, sendo mais preciso que métodos químicos de determinação de peso molecular (PAVIA *et al.*, 2015).

Para separar compostos com a mesma massa nominal, os espectrômetros de massa de alta resolução se tornam uma ótima opção. Além disso, permitem a medição mais precisa da massa de sinais de íons moleculares, ou seja, molécula sem adição ou retirada de um componente e sim, somente de elétrons. Por outro lado, a EMAR apresenta a desvantagem de não distinguir isômeros químicos sem passar por uma separação cromatográfica (DETTMET, 2007).

2.6 UTILIZAÇÃO DE EMAR EM APLICAÇÕES FORENSES

A EMAR é uma técnica versátil que possibilita o reprocessamento de uma amostra usando o banco de dados espectral atualizado. Dessa forma, mesmo as amostras já analisadas podem ser reprocessadas, não sendo necessário uma nova extração ou reanálise. Essa é uma característica importante para análises forenses (PARTRIDGE, 2018).

Em um exemplo recente, Partridge (2018) relata a aplicação de um reprocessamento retrospectivo utilizando EMAR após a inclusão de substâncias desconhecidas no banco de dados. O autor analisou as amostras, sendo detectados inicialmente metanfetamina, anfetamina, lorazepam e outros compostos que não foram possíveis de serem identificados devido ao espectro não coincidir. Posteriormente, as substâncias foram adicionadas ao banco de dados, sendo possível o reprocessamento da amostra sem reanálise, identificando e quantificando a substância até então desconhecida (PARTRIDGE, 2018).

Kronstrand (2018), relata o uso de EMAR para identificação e quantificação de uma variedade de drogas através de análises com cabelo. A técnica analítica foi realizada com auxílio de cromatografia líquida e mostrou ser capaz de identificar os analitos estudados. Já Kavanagh (2020), utilizou a técnica de EMAR para verificar metabólitos de dois derivados de catinona através de urina. Essa substância possui elevado número de casos encontrados em NPS, atingindo 24 % das apreensões na Europa em 2019.

Na França, um método de ensaio foi validado utilizando apenas 100 µL de sangue para identificação de opioides e seus derivados através de EMAR, com o objetivo de desenvolver um método rápido e sensível. A quantificação dessas substâncias é de suma importância na toxicologia clínica e forense, sendo possível compreender a causa da morte, pesquisar agentes dopantes ou até mesmo identificar o uso dessas substâncias ao dirigir (FELIU, 2020).

Como um dos principais benefícios, a seletividade da técnica de EMAR atribui ampla utilização para confirmação de drogas e metabólitos. Em contrapartida, a técnica enfrenta desafios no âmbito de análises forenses, já que demanda de padrões de referência e tempo para validação de métodos, a falta de compartilhamento de informações sobre drogas entre laboratórios também dificulta na atualização do banco de dados e, conseqüentemente, na identificação de compostos (PARTRIDGE, 2018).

Dessa forma, a técnica de espectrometria de massa de alta resolução auxilia na identificação de compostos ativos presentes em drogas através da sua massa exata, razão isotópica e perfil de fragmentação, sendo um estudo importante para as legislações sobre drogas e para a sociedade científica.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

As análises dos comprimidos de rebite foram realizadas no Laboratório de Biotecnologia de Produtos Naturais e Sintéticos, localizado na Universidade de Caxias do Sul.

3.1 AMOSTRAS - REBITES

Foram obtidos 24 comprimidos de rebite de diversos pontos do Brasil, conforme Tabela 1. As amostras foram obtidas através de doações anônimas com o objetivo de contribuir com este trabalho.

Tabela 1 - Amostras de rebite analisadas por EMAR

Amostra	Abreviação	Proveniência
Vagalume	VGL	Anápolis – Goiás
Desobésio	DSB	Araguaína – Mato Grosso do Sul
Corujão Extra Forte	CJE	Ibitira – Bahia
Estrela	EST	Cachoeira dos Índios – Paraíba
Amarelo	AMR	Brejões - Bahia
Águia Forte	AFT	Brejões - Bahia

Fonte: A Autora (2020).

3.2 PREPARO DA AMOSTRA

a)

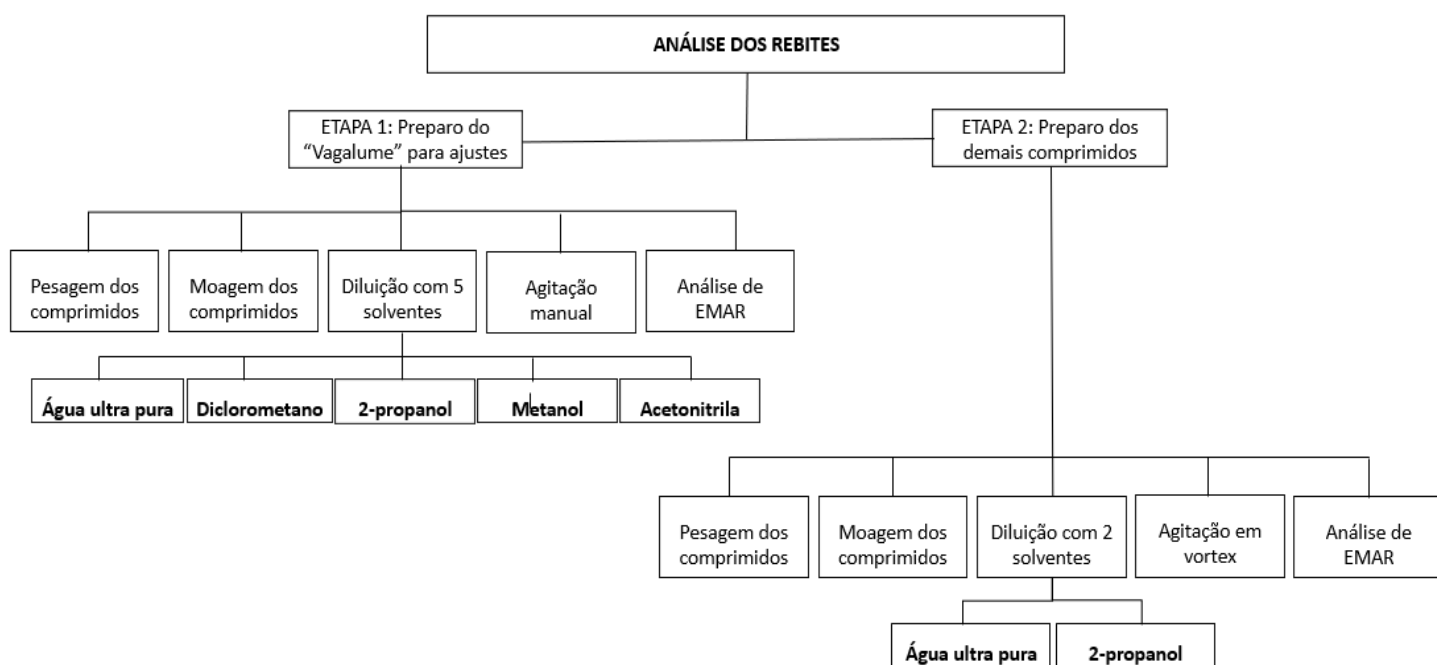
Os comprimidos foram pesados individualmente com auxílio de uma balança analítica (Ohaus[®] Analytical Plus), possuindo uma massa média de 234,4 mg. Após a pesagem, os comprimidos foram moídos em almofariz com auxílio de um pistilo para serem diluídos em diferentes solventes com grau de polaridade diferentes.

Para os testes iniciais de caracterização, onde foram avaliados diferentes solventes para extração, foram analisados os comprimidos VGL. Cerca de 10 a 15 mg de comprimido moído foram adicionados em cinco diferentes tubos Eppendorf[®], sendo posteriormente adicionado 2 mL de solventes em cada, sendo eles: acetonitrila

grau HPLC, 2-propanol grau HPLC, metanol grau HPLC, diclorometano grau HPLC e água ultra pura (milli-Q®). Os tubos foram agitados manualmente cerca de 1 min. Posteriormente, a fase suspensa foi filtrada e a solução infundida diretamente na fonte de ionização com auxílio de uma bomba de seringa.

A partir dos resultados obtidos, foi utilizado a mesma sequência de extração para os demais comprimidos, porém utilizando apenas água ultra pura (milli-Q®) e 2-propanol grau HPLC como solventes e agitação em vortex. As etapas podem ser observadas no Fluxograma a seguir.

Fluxograma - Etapas realizadas para análise dos rebites



Fonte: A Autora (2020).

3.3 ESPECTRÔMETRO DE MASSA DE ALTA RESOLUÇÃO

Os comprimidos foram analisados em um espectrômetro de massa de alta resolução (EMAR), com fonte de ionização por *electrospray* (ESI), composto ainda por um sistema de separação de massas do tipo quadrupolo-tempo de voo (Bruker, Q-TOFII® Billerica, EUA).

Anteriormente à infusão das amostras, o sistema foi calibrado com solução previamente preparada de formiato de sódio 0,01 M em água:PrOH (1:1). Em seguida,

as amostras foram diluídas em uma mistura de acetonitrila:água (1:1) com adição de 0,1 % de ácido fórmico e 5 mmol de formiato de amônio para as análises no modo positivo e negativo (ESI(+)) e ESI(-)), respectivamente. Por fim, as amostras diluídas nas soluções citadas foram injetadas diretamente na fonte ESI, com o auxílio de uma bomba de seringa (Bruker®), à uma velocidade de 180 µL/h. Assim, as análises foram conduzidas em ambos os modos ESI(+)) e ESI(-)), com voltagem capilar de aproximadamente +4500 V e +40 V para os ensaios MS e MS/MS, respectivamente. A temperatura de dessolvatação utilizada foi de 180 °C.

Para o modo MS/MS os íons foram testados em diferentes energias de colisão (CID, do inglês *Collision Induced Dissociation*). A faixa de análise foi de m/z 50 a 1500 unidades de massa atômica, com velocidade de três leituras por segundo para o modo positivo, gerando uma resolução de aproximadamente 25.000 para uma m/z de 200 unidades de massa atômica.

Os dados foram processados utilizando o *Software Data Analysis* (Bruker Daltonics®) e para auxiliar na identificação dos fragmentos das moléculas, foi utilizado o software ChemDraw®.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

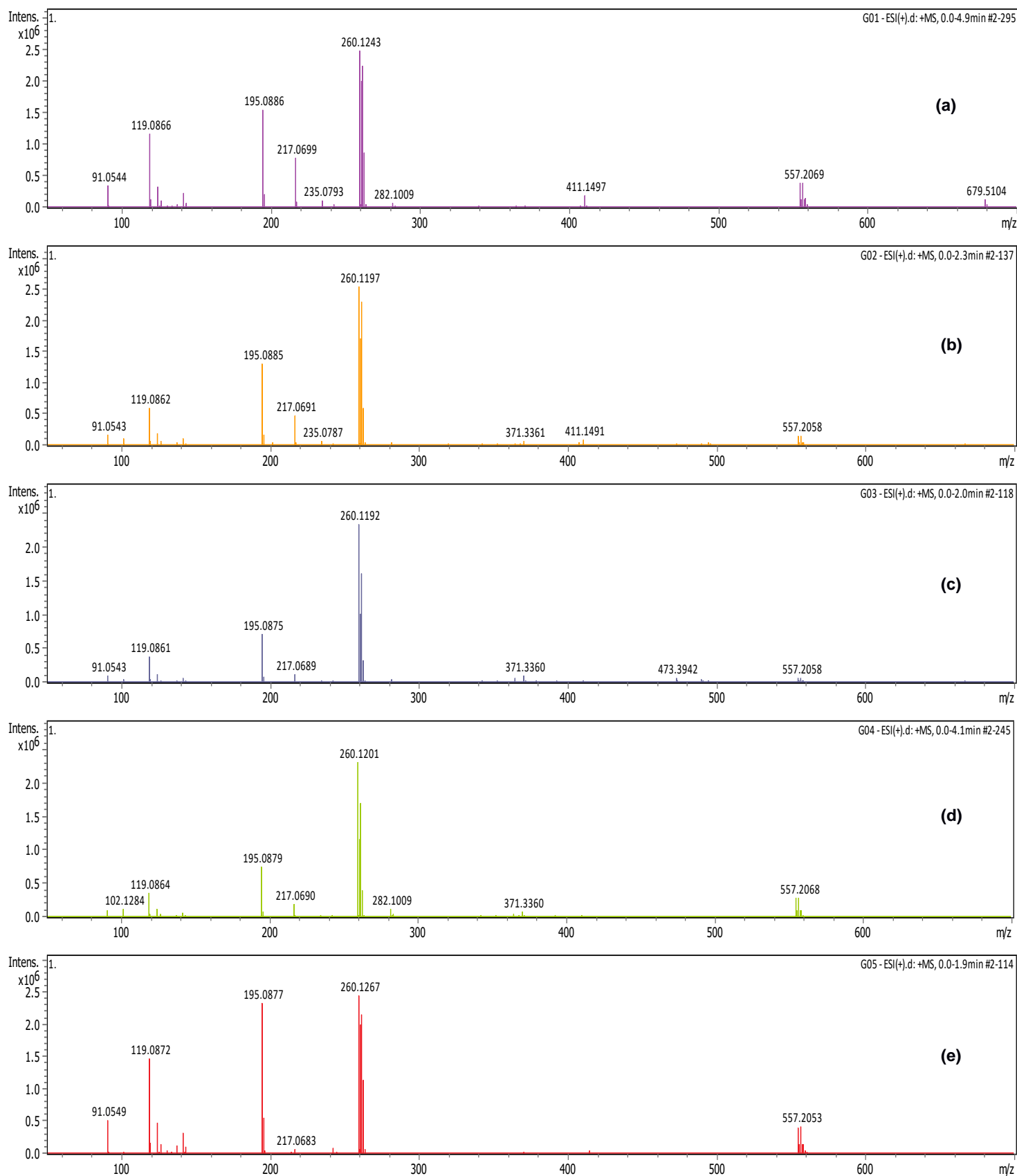
4.1 OTIMIZAÇÃO DO MÉTODO DE EXTRAÇÃO E ANÁLISE DE RESULTADOS

Entre as características principais da EMAR com ionização por ESI, é a possibilidade de injeção da amostra via infusão direta, com auxílio de uma bomba de seringa. Desta forma, o preparo da amostra é mínimo, composto na maioria das vezes de uma adequada solubilização. Em um primeiro momento, testamos diferentes solventes para extração de uma única amostra com a finalidade de avaliarmos a relação entre polaridade do mesmo e extração dos compostos presentes nos comprimidos testados. Assim, após a moagem e homogeneização da amostra, foram adicionados individualmente solventes em uma pequena quantidade (entre 10 a 15 mg), sendo a suspensão homogeneizada, e posteriormente filtrada para ser analisada. As amostras denominadas VGL foram utilizadas para os primeiros testes, pois eram a que tínhamos em maior quantidade.

Os íons diagnosticados, são analisados de acordo com sua razão m/z exata, estando com erro máximo de 10 ppm para equipamentos com resolução até 25.000, caso de equipamentos com separação por quadrupolo-tempo de voo. Outras características, como razão isotópica e perfil de fragmentação também são utilizadas para confirmação da composição elementar, bem como da estrutura molecular. A partir disto, buscamos identificar possíveis compostos conhecidos e não-conhecidos nos comprimidos analisados.

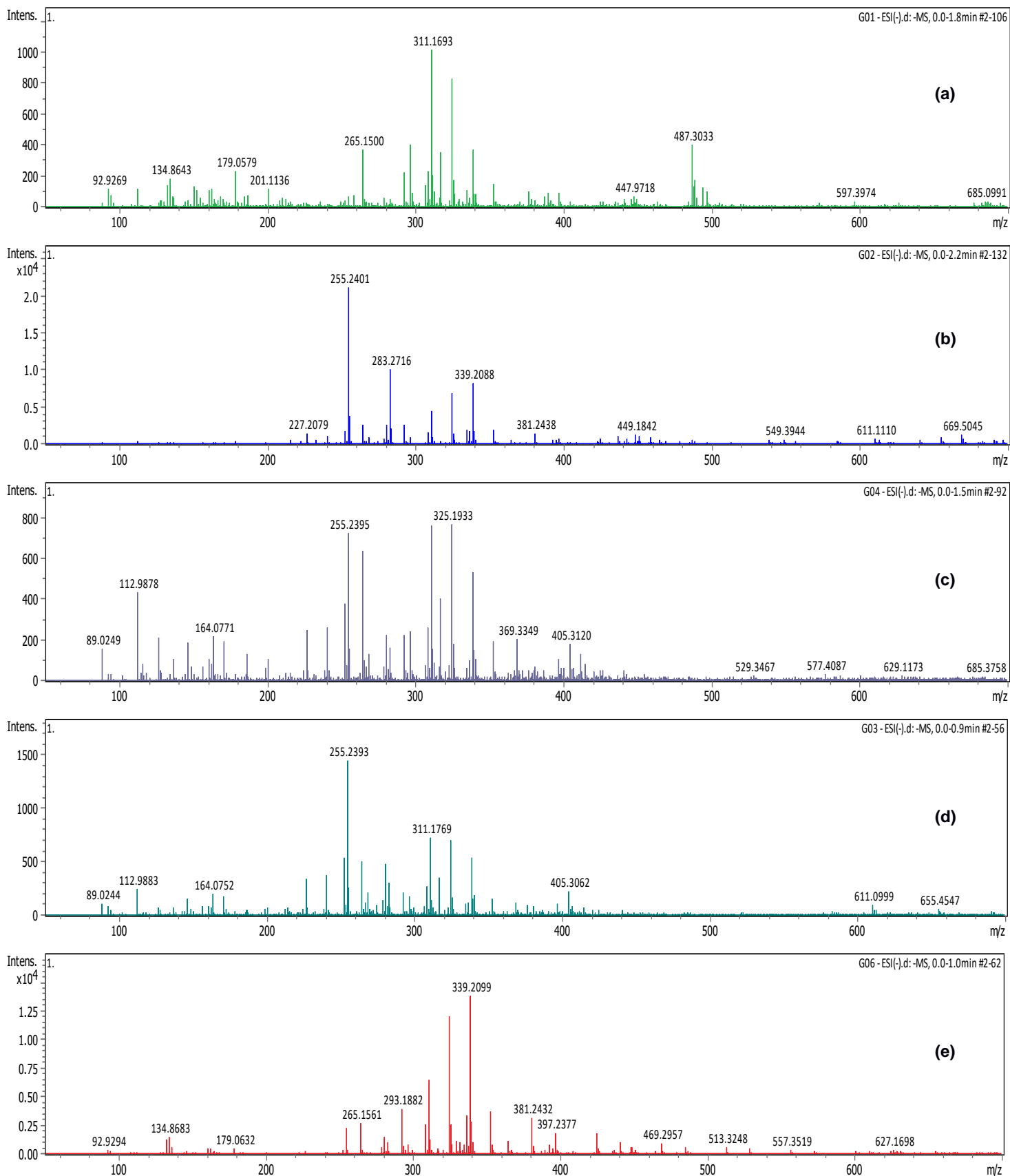
Através dos espectros de massas obtidos, é possível verificar as diferenças nos íons em ambos os modos ESI(+) (Figura 8) e ESI(-) (Figura 9) da análise do comprimido VGL. Nesta primeira etapa, os comprimidos foram diluídos em água ultra pura (G01), diclorometano (G02), 2-propanol (G03), metanol (G04) e acetonitrila (G05).

Figura 7 - Espectros de massas no modo ESI(+) do comprimido VGL, diluído em: (a) água ultra pura, (b) diclorometano, (c) 2-propanol, (d) metanol e (e) acetonitrila



Fonte: A Autora (2020).

Figura 8 - Espectros de massas no modo ESI(-) do comprimido VGL, diluído em: (a) água ultra pura, (b) diclorometano, (c) 2-propanol, (d) metanol e (e) acetonitrila



Fonte: A Autora (2020).

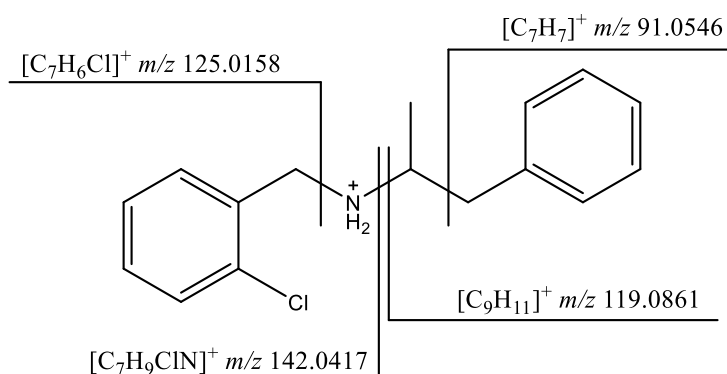
A partir destes, no modo ESI(+), observamos a presença dos mesmos cátions em todos os espectros, sendo a razão m/z 260 o pico base. Enquanto isso, no modo ESI(-), há uma diferença um pouco maior, principalmente relacionada a intensidade dos ânions. No entanto, as respostas neste modo de certa forma são menos confiáveis que do anterior, pois há menor sensibilidade nesta forma de ionização. Assim, como resultado desta primeira etapa, indicamos que não há diferença significativa entre os solventes utilizados na etapa de preparo da amostra.

4.2 DIAGNÓSTICO IÔNICO - ESI(+)

Os íons mais abundantes presentes nos espectros da marca do VGL foram o 195 e 260, que se propõe ser relativo às fórmulas moleculares $[C_8H_{10}N_4O_2 + H]^+$ e $[C_{16}H_{18}CIN + H]^+$, respectivamente. O íon de m/z 195 coincide com a razão m/z da cafeína, produto muito utilizado devido à sua ação farmacológica de estimulação do SNC, sendo uma das substâncias mais comuns encontradas em drogas clandestinas (SOUZA JUNIOR *et al.*, 2020). Já o íon de m/z 260 coincide com a razão m/z do clobenzorex, composto utilizado como inibidor de apetite, sendo necessário prescrição médica com receita tipo “A” para comercialização no país (BRASIL, 2019c).

Os íons 91, 119 e 142 correspondem aos fragmentos resultantes das perdas de $[C_7H_7 + H]^+$, $[C_9H_{11} + H]^+$ e $[C_7H_6Cl + H]^+$, respectivamente, e são fragmentos oriundos do clobenzorex. O íon 557 é um dímero do clobenzorex ($[C_{16}H_{18}CIN + C_{16}H_{18}CIN + H]^+$) e foi confirmado através do espectro com diluição em metanol. Os fragmentos do clobenzorex podem ser observados na Figura 9.

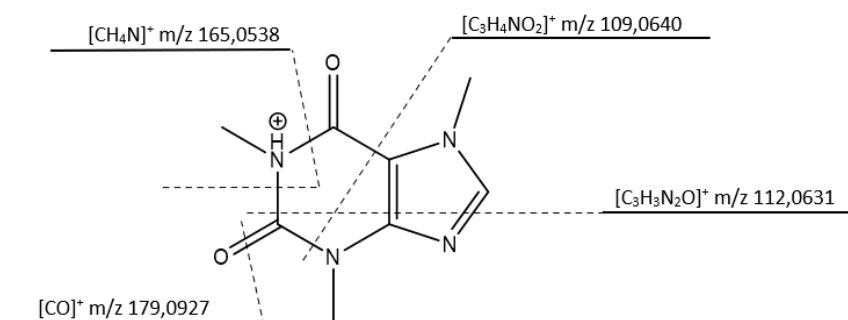
Figura 9 - Fragmentação do composto clobenzorex



Fonte: A Autora (2020).

Já os íons 109, 112, 165 e 179 são fragmentos da cafeína: $[C_3H_4NO_2 + H]^+$, $[C_3H_3N_2O + H]^+$, $[CH_4N + H]^+$ e $[CO + H]^+$. Os fragmentos podem ser observados nas Figuras 10. Além desses íons, a razão m/z 217 apresenta um adduto de potássio: $[C_8H_{10}N_4O_2 + Na]^+$.

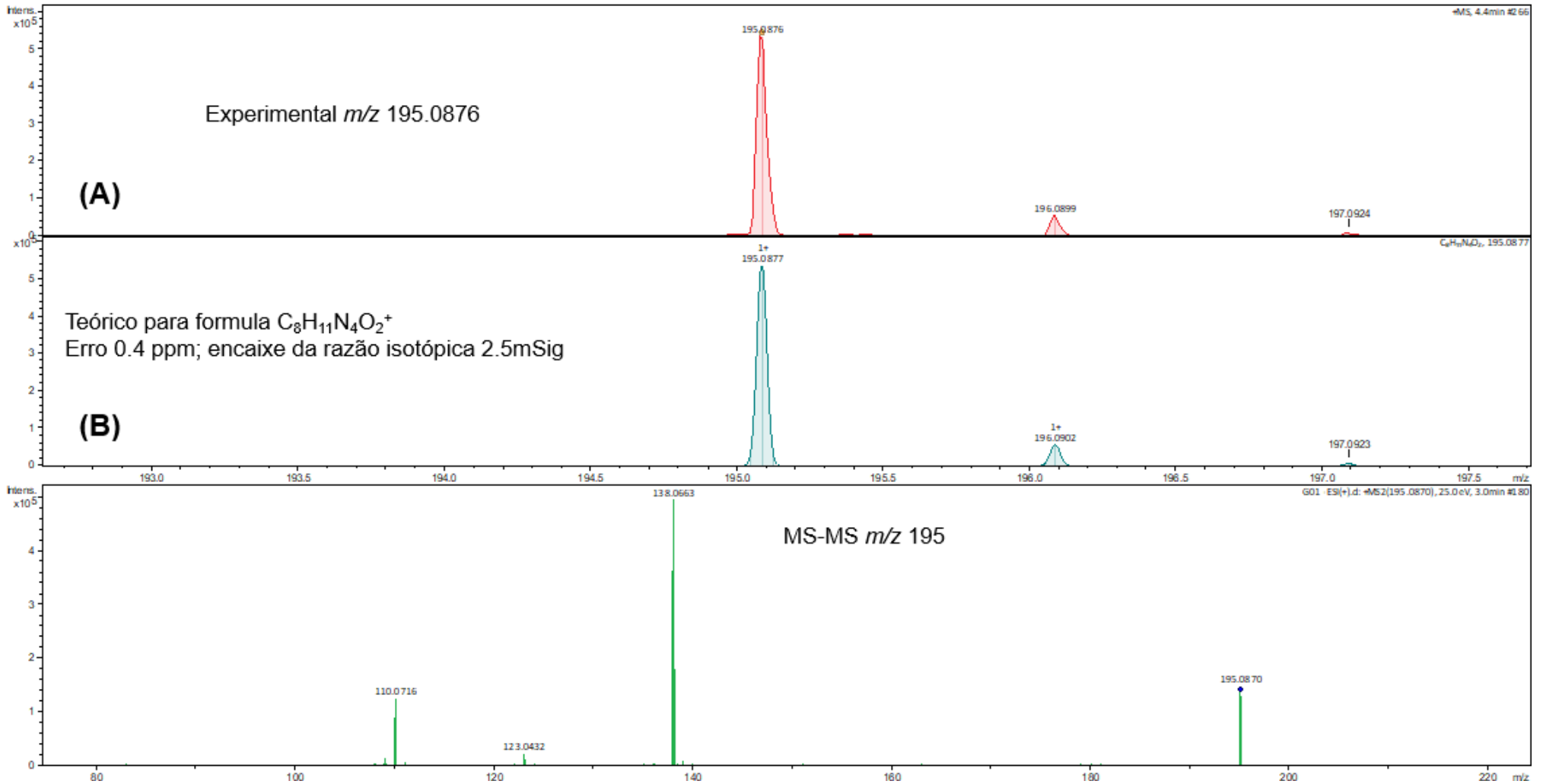
Figura 10 - Fragmentação do composto cafeína



Fonte: A Autora (2020).

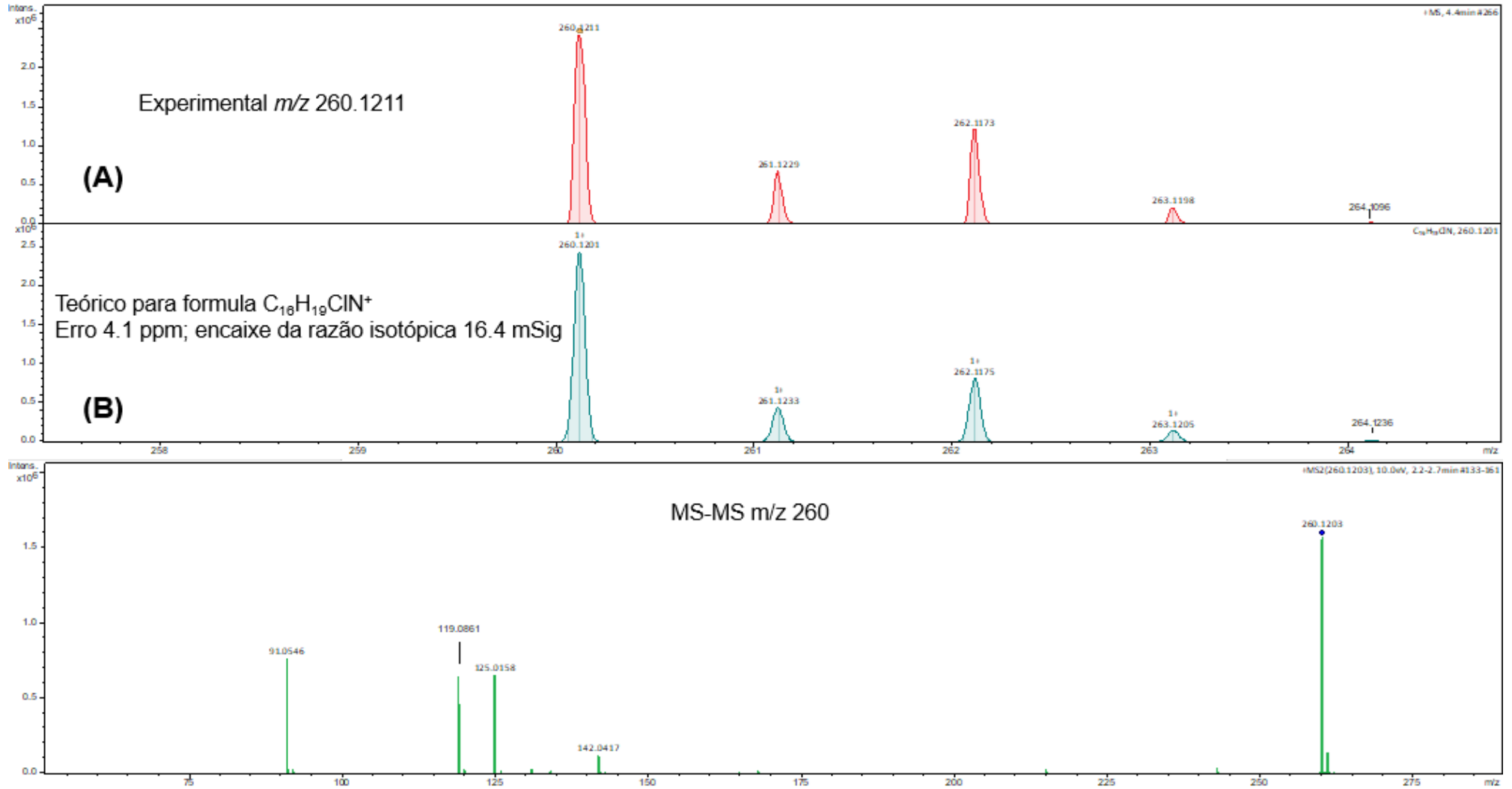
As Figuras 11 e 12 demonstram a caracterização da cafeína e do clobenzorex, respectivamente, como exemplo para os íons presentes. Nesta, vemos em (A) uma ampliação do espectro, sendo possível confirmar a massa exata, bem como o encaixe da razão isotópica. Enquanto em (B) temos o perfil de fragmentação para esta molécula.

Figura 11 - Comparação da m/z exata, razão isotópica e perfil de fragmentação para íon com m/z 195.0876, determinado como cafeína



Fonte: A autora (2020).

Figura 12 - Comparação da m/z exata, razão isotópica e perfil de fragmentação para íon com m/z 260.1211, determinado como clobenzorex



Fonte: A autora (2020).

Assim, a partir dos resultados obtidos na primeira etapa, selecionamos um solvente mais polar (água ultra pura) e um menos polar (2-propanol) para extração dos demais rebites. Os espectros obtidos para os seis comprimidos testados em ambos os solventes são apresentados no Anexo A.

Os espectros de massas no modo ESI(+) dos rebites DSB, CJE, EST e AFT apresentaram os mesmos íons que o VGL correspondentes à cafeína e ao clobenzorex. Além disso, os rebites EST e AFT apresentaram o íon 235 que se assemelha ao perfil isotópico da lidocaína ($[C_{14}H_{22}N_2O + H]^+$), utilizado como anestésico e antiarrítmico (RANG, 2016). Além da lidocaína, outro íon com razão m/z 475, foi identificado no comprimido EST. O perfil isotópico se assemelha ao do fármaco sildenafil, com fórmula molecular $[C_{22}H_{30}N_6O_4S + H]^+$, popularmente conhecido como Viagra®, é utilizado para tratamento na disfunção erétil e para hipertensão pulmonar (RANG, 2016). O uso de drogas para disfunção erétil tem como objetivo a redução dos efeitos vasoconstritores adversos causados pelas anfetaminas no desempenho sexual (GRIFFITHS, 2019).

Já a amostra AMR apresentou íons de razão m/z 256 que são provenientes do composto com fórmula molecular $[C_{17}H_{21}NO + H]^+$: feniltoloxamina, anti-histamínico pertencente ao grupo etanolamina, que possui um efeito eufórico e podem causar redução de dores (VELASQUEZ, 2014). O íon 167, por sua vez, é fragmentação do íon 256, com a perda de $[C_4H_{10}NO + H]^+$.

O composto feniltoloxamina encontrado na amostras AMR obteve erro superior ao sugerido para a técnica de alta resolução, sendo adequado a reanálise destes comprimidos.

4.3. DIAGNÓSTICO IÔNICO - ESI(-)

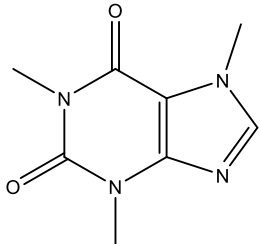
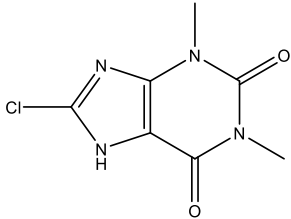
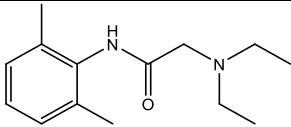
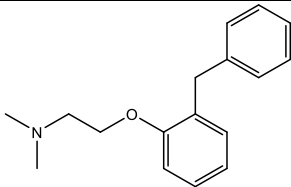
Os espectros de massas no modo ESI(-) para os seis comprimidos testados estão apresentados no Anexo B. Os rebites DSB, CJE, EST e AMR apresentaram o mesmo íon de razão m/z 213, a qual é relativo à fórmula molecular $[C_7H_6ClN_4O_2 + H]^+$: 8-cloroteofilina. Teofilina e seus análogos pertencem ao grupo dos estimulantes do sistema nervoso e estão presentes em várias bebidas como chás e cafés. Segundo Rang (2016), “o desempenho nas tarefas motoras, como digitar e dirigir de maneira

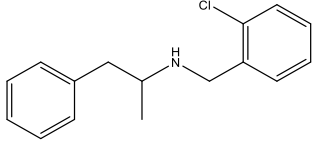
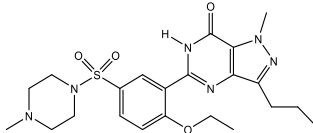
simulada, também melhora, particularmente em indivíduos cansados”. A redução de cansaço, a melhora na concentração e nos pensamentos, pode ser uma justificativa para o uso destes compostos nos rebites (RANG, 2016). Os íons 128, 179 e 181 são fragmentos da 8-cloroteofilina, resultantes das perdas de $[C_3H_3NO_2 - H]^-$, $[Cl - H]^-$ e $[OCH_3 - H]^-$, respectivamente.

Em seguida, a Tabela 3 indica os principais compostos identificados nas amostras analisadas por EMAR no modo ESI(+) e ESI(-).

Tabela 2 - Compostos identificados nas amostras analisadas por EMAR

(Continua)

Composto	Estrutura molecular	Fórmula elementar	<i>m/z</i> exata	Erro (ppm)	Razão isotópica	Perfil de fragmentação	Comprimidos de rebite
Cafeína		C ₈ H ₁₀ N ₄ O ₂	194.0804	0.40	2.5 mSig	<i>m/z</i> 109.0640 [M - C ₃ H ₄ NO ₂] ⁺ <i>m/z</i> 112.0631 [M - C ₃ H ₃ N ₂ O] ⁺ <i>m/z</i> 165.0538 [M - CH ₄ N] ⁺ <i>m/z</i> 179.0927 [M - CO] ⁺ <i>m/z</i> 217 [M - C ₈ H ₁₀ N ₄ O ₂ + Na] ⁺	VGL, DSB, CJE, EST e AFT
8-Cloroteofilina *		C ₇ H ₆ ClN ₄ O ₂	214.0258	9.70	4.3 mSig	<i>m/z</i> 128 [M - C ₃ H ₃ NO ₂] ⁻ <i>m/z</i> 178 [M - Cl] ⁻ <i>m/z</i> 181 [M - OCH ₃] ⁻	DSB, CJE, EST e AMR
Lidocaína		C ₁₄ H ₂₂ N ₂ O	234.1732	2.20	100.7 mSig	-	EST e AFT
Feniltoloxamina		C ₁₇ H ₂₁ NO	255.1623	11.10	256.3 mSig	<i>m/z</i> 167 [M - C ₄ H ₁₀ NO] ⁺	AMR

							(Conclusão)
Composto	Estrutura molecular	Fórmula elementar	<i>m/z</i> exata	Erro (ppm)	Razão isotópica	Perfil de fragmentação	Comprimidos de rebite
Clobenzorex		C ₁₆ H ₁₈ ClN	259.1128	4.10	16.4 mSig	<i>m/z</i> 91.0548 [M - C ₇ H ₇] ⁺ <i>m/z</i> 119.0861 [M - C ₉ H ₁₁] ⁺ <i>m/z</i> 142.0417 [M - C ₇ H ₆ Cl] ⁺ <i>m/z</i> 557 [M - C ₁₆ H ₁₈ ClN + C ₁₆ H ₁₈ ClN] ⁺	VGL,DSB, CJE, EST e AFT
Sildenafil		C ₂₂ H ₃₀ N ₆ O ₄ S	474.2049	1.10	26.3 mSig	-	EST

Fonte: A Autora (2020).

*Fragmentação no modo ESI(-).

A prevalência do uso de drogas psicoestimulantes foi identificada através de um estudo realizado com 180 caminhoneiros em São Paulo. As análises apresentaram resultados positivos para anfetaminas ou seus metabólitos em 9 motoristas e cocaína ou seus metabólitos em 36 motoristas testados. Acredita-se, que o número de estimulantes psicoativos utilizados por esses profissionais tem reduzido ao longo dos anos, mas em compensação, o número na prevalência do uso de cocaína aumentou (OLIVEIRA, 2020).

Outro estudo realizado no estado de São Paulo, comprova que muitos motoristas de caminhão ainda fazem o consumo de drogas psicoativas enquanto dirigem, sendo a cocaína de maior prevalência, seguido de anfetaminas e cannabis. Já Lema-Atán *et al.* (2019), realizou um estudo com motoristas espanhóis, detectando o cannabis como a droga mais consumida, seguido de cocaína, anfetaminas, heroína e cetamina. Os profissionais brasileiros que fizeram o uso de anfetaminas viajavam por longas distâncias, precisando suprir a sonolência. Contrário à cocaína, que não houve um perfil linear para consumo, visto que essa droga possui meia-vida relativamente curta no organismo, concluindo o uso recreativo desta substância (BOMBANA, 2017).

Na Austrália, motoristas encaminhados a hospitais após acidentes de trânsito, foram testados para uso de álcool e drogas. Grande parte dos motoristas feridos deram positivos para uma ou mais drogas testadas. O consumo de álcool concomitante com direção veicular ainda tem prevalência nos números de vítimas de trânsito. Todavia, as anfetaminas estão cada vez mais associadas à essas lesões, muitas vezes consumidas em combinação com outras substâncias (DIRAGO, 2019).

Também na Austrália, outro estudo buscou a identificação no consumo de gama-hidroxibutirato (GHB), conhecido como “Boa noite, Cinderela”. Essa droga é rapidamente eliminada do corpo, o que dificulta a identificação de seu consumo. Os estudos indicaram que essa substância é consumida de forma conjunta com outras substâncias do tipo anfetaminas (91,2 % dos casos positivos) com o intuito de aumentar os efeitos, causando até mesmo alucinações. Outra substância coadministrada com GHB são os medicamentos para disfunção erétil, presentes em 4,4 % dos casos positivos (GRIFFITHS, 2019).

Na Europa, o álcool também é, de longe, a substância mais detectada em motoristas envolvidos em lesões causadas por acidentes de trânsito. Segundo Barone

(2019), o cannabis é a droga ilícita mais encontrada em exames toxicológicos de motoristas feridos. A cocaína tem prevalência de uso em país do sul como a Espanha, já as anfetaminas prevalecem nos país do norte, como Bélgica, Dinamarca, Finlândia e Noruega.

Na Alemanha, as anfetaminas estiveram presentes em 12,6 % dos testes positivos realizados em 837 motoristas, sendo a segunda droga mais consumida entre os anos de 2017 e 2018. Outras drogas ilícitas como THC, benzoilecgonina (metabólito da cocaína), MDMA, metanfetamina e morfina também foram detectadas nos exames toxicológicos (FELS, 2020).

5 CONCLUSÕES

Durante as pesquisas em base de dados, foi possível verificar que este é o primeiro trabalho de identificação da composição química de comprimidos consumidos por caminhoneiros, conhecidos como “rebites”.

O método utilizado para identificação de compostos ativos presentes nos comprimidos mostrou-se eficaz, visto que foi possível obter compostos que não são detectados nos exames toxicológicos atuais.

O preparo da amostra é relativamente simples, são métodos de extração que utilizam pouco solvente, favorecendo uma análise mais limpa, rápida e econômica. Dessa forma, as análises dos comprimidos de rebite demonstraram serem adequadas para utilização da técnica de EMAR.

A partir disso, políticas públicas de controle de compostos estimulantes necessitam de mais atenção, melhorando as fiscalizações realizadas, sendo relevante o acréscimo das substâncias psicoativas ilícitas identificadas neste trabalho ao exame toxicológico realizado atualmente.

6 PERSPECTIVAS FUTURAS

Espera-se que pesquisas de identificação de novos compostos em comprimidos de rebite continuem sendo realizadas. Dessa forma, podemos prevenir ainda mais os acidentes e mortes de trânsito, além de minimizar a venda de produtos ilícitos no país e no mundo e manter uma fiscalização mais rigorosa. Para isso, se faz necessário a análise de mais comprimidos para identificação de suas estruturas, além da quantificação destes compostos. Analisar os rebites pela técnica de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) pode vir a auxiliar na confirmação deste compostos.

REFERÊNCIAS

BARONE, Rossella *et al.* Alcohol and illicit drugs in drivers involved in road traffic crashes in Italy: An 8-year retrospective study. **Forensic Science International**. Itália, v. 305, p. 110004, Oct. 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0379073819304165?via%3Dihub>. Acesso em: 28 nov. 2020

BOMBANA, Henrique Silva. **Análise de anfetamina, cocaína e tetrahydrocannabinol em fluido oral de motoristas de caminhão que trafegam em rodovias do estado de São Paulo**. 2016. 93 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Universidade de São Paulo. São Paulo, 2016.

BOMBANA, Henrique Silva *et al.* Prevalence of drugs in oral fluid from truck drivers in Brazilian highways. **Forensic Science International**, [S.l.], v. 273, p. 140-143, Mar. 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0379073817300774>. Acesso em 30 mar. 2020.

BÓSIO, Graziela Costa. **Contribuição individual dos enantiômeros isolados da 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) comparativamente com a mistura racêmica no estresse oxidativo hepático, renal e estriatal de ratos**. 2011. 113 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade de São Paulo. São Paulo, 2011.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Nota técnica sobre eficácia e segurança dos medicamentos inibidores de apetite**. Brasília. 2011. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/219201/2782895/Nota+t%C3%A9cnica+anorex%C3%ADgenos/16367d39-f947-40fe-a89f-65a51b465792>. Acesso em: 17 mai. de 2020.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Relatório de atividades 2017/2018**: Grupo de trabalho para classificação de substâncias controladas (Portaria nº 898/20151). Brasília. 15 de fev. de 2019a. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33868/5206942/RELAT%C3%93RIO+DE+ATIVIDADES+2017-2018+FINAL.pdf/cda80c22-7146-4b87-abb2-3c5ec5c1b45b>. Acesso em: 17 abr. de 2020.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **RESOLUÇÃO-RDC Nº 265, DE 8 DE FEVEREIRO DE 2019**: Dispõe sobre a atualização do Anexo I (Listas de Substâncias Entorpecentes, Psicotrópicas, Precursoras e Outras sob Controle Especial) da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998. Brasília. 12 de fev. de 2019c. Disponível em: https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/62976928/do1-2019-02-12-resolucao-rdc-n-265-de-8-de-fevereiro-de-. Acesso em: 01 nov. de 2020.

BRASIL. Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada. **Relatório de pesquisa - acidentes de trânsito nas rodovias federais brasileiras: caracterização, tendências e custos para a sociedade**. 2015a. Disponível em: https://www.ipea.gov.br/portal/images/stories/PDFs/relatoriopesquisa/150922_relatorio_acidentes_transito.pdf. Acesso em: 16 de abr. de 2020.

BRASIL. Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada. **Relatório de pesquisa – estimativa dos custos dos acidentes de trânsito no Brasil com base na atualização simplificada das pesquisas anteriores do Ipea**. 2015b. Disponível em: https://www.ipea.gov.br/portal/images/stories/PDFs/relatoriopesquisa/160516_relatorio_estimativas.pdf. Acesso em: 16 de abr. de 2020.

BRASIL. Ministério da Infraestrutura. **Frota de veículos - 2020**. 2020. Disponível em: <https://infraestrutura.gov.br/component/content/article/115-portal-denatran/9484>. Acesso em: 06 de abr. de 2020.

BRASIL. Ministério da Infraestrutura. **Quantidade de habilitados - DENATRAN**. 2019b. Disponível em: <https://infraestrutura.gov.br/component/content/article/115-portal-denatran/9080>. Acesso em: 06 de abr. de 2020.

BRASIL. **Lei nº 12.760, de 20 de dezembro de 2012**. Altera a Lei nº 9.503, de 23 de setembro de 1997, que institui o Código de Trânsito Brasileiro. Brasília, DF [2012]. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2012/Lei/L12760.htm. Acesso em: 02 mai. 2020.

BRASIL. **Lei nº 13.103, de 20 de dezembro de 2012**. Dispõe sobre o exercício da profissão de motorista; altera a Consolidação das Leis do Trabalho - CLT, aprovada pelo Decreto-Lei nº 5.452, de 1º de maio de 1943, e as Leis nº 9.503, de 23 de setembro de 1997 - Código de Trânsito Brasileiro, e 11.442, de 5 de janeiro de 2007 (empresas e transportadores autônomos de carga), para disciplinar a jornada de trabalho e o tempo de direção do motorista profissional; altera a Lei nº 7.408, de 25 de novembro de 1985; revoga dispositivos da Lei nº 12.619, de 30 de abril de 2012; e dá outras providências. Brasília, DF [2015c]. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2015/Lei/L13103.htm. Acesso em: 02 mai. 2020.

CEBRID (Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas). **Livreto informativo sobre drogas psicotrópicas**. 62 p. São Paulo: [s. n.], 2012

CEBRID (Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas). **Drogas estimulantes (anfetaminas)**. 2003. Disponível em: https://www2.unifesp.br/dpsicobio/cebrid/quest_drogas/drogas_estimulantes.htm. Acesso em 01 de mai. 2020.

CHIARADIA, Mariza Campagnolli *et al.* O estado da arte da cromatografia associada à espectrometria de massas acoplada à espectrometria de massas na análise de

compostos tóxicos em alimentos. **Química Nova**, São Paulo, v. 31, n. 3, p. 623-636, fev. 2008. Disponível em:

<http://submission.quimicanova.sbg.org.br/qn/qnol/2008/vol31n3/29-RV06472.pdf>.

Acesso em: 19 de mai. 2020.

CHIARELLO, Marilda. **Determinação de resíduos de pesticidas em alimentos por cromatografia a líquido acoplada a analisadores de espectrometria de massas**. 2018. 199 f. Tese (Doutorado em Biotecnologia) - Universidade Caxias do Sul, Caxias do Sul, 2018.

CIPRIANO, Paulo Antonio Dias. **Fenetilaminas: de drogas de abuso ao uso medicinal – síntese, propriedades farmacológicas e toxicológicas**, 2018. 35 f. TCC (Bacharelado em Química) - Universidade Federal de São João del-Rei, São João del-Rei, 2018.

CONFEDERAÇÃO NACIONAL DO TRANSPORTE (CNT). **Painel de acidentes rodoviários**. [S.l.], 2019. Disponível em: <https://www.cnt.org.br/painel-acidente>. Acesso em: 03 de mai. 2020.

COSTA, José Luiz da. **Determinação de 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA - Ecstasy), 3,4-metilenodioxietilanfetamina (MDEA - Eve) e 3,4-metilenodioxianfetamina (MDA) em fluidos biológicos por cromatografia líquida de alta eficiência: aspecto forense**. 2004. 142 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Universidade de São Paulo. São Paulo, 2004.

CYPRIANO, Katia de Mello. **Desenvolvimento e aplicação de método analítico para determinação de substâncias psicoativas em amostras biológicas de motociclistas empregando LC-MS/MS**. 2019. 108 f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade de São Paulo. São Paulo, 2019.

CUNHA, Murilo *et al.* Eficiência do Método de Espectrometria de Massas em Drogas de Abuso. **EVS - Revista de Ciências Ambientais e Saúde**, Goiânia, v. 42, n. 4, p. 409-423, Out/Dez. 2015. Disponível em:

<http://seer.pucgoias.edu.br/index.php/estudos/article/view/4356/2496>. Acesso em: 21 nov. 2020.

FERRARI, Davide *et al.* Alcohol and illicit drugs in drivers involved in road traffic crashes in the Milan area. A comparison with normal traffic reveals the possible inadequacy of current cut-off limits. **Forensic Science International**, [S.l.], v. 282, p. 127-132, Jan. 2018. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0379073817304619?via%3Dihub>. Acesso em: 09 mai. 2020.

DE LA TORRE, Rafael *et al.* Clinical pharmacokinetics of amphetamine and related substances: monitoring in conventional and non-conventional matrices. **Clinical Pharmacokinetics**, [S.l.], v. 43, n. 3, p. 157-185, Mar. 2004. Disponível em:

<https://link.springer.com/article/10.2165/00003088-200443030-00002#article-info>. Acesso em: 30 abr. 2020.

DETTMET, Katja *et al.* Mass spectrometry-based metabolomics. **Mass Spectrometry Reviews**, [S.l.], v. 26, n. 1, p. 51-78, June 2007. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1904337/pdf/nihms21280.pdf>. Acesso em: 19 mai. 2020

DINIZ, Maria Elisa Romanelli. **Uso da técnica de espectrometria de massas com ionização por eletrospray (ESI-MS) para o estudo do mecanismo de reações orgânicas e avaliação do perfil de fragmentação de bis-hidroxiiminas aromáticas**. 2011. 108 f. Dissertação (Mestrado em Química – Química Analítica) - Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, 2011.

DIRAGO, Matthew *et al.* Prevalence of drugs in injured drivers in Victoria, Australia. **Australian Journal of Forensic Sciences**. Austrália, v. 51, p. 15-17, Nov. 2019. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/337327789> Prevalence of drugs in injured drivers in Victoria Australia. Acesso em: 24 nov. 2020.

FELIU, Catherine *et al.* Quantification of methadone, buprenorphine, naloxone, opioids, and their derivatives in whole blood by liquid chromatography-high-resolution mass spectrometry: Analysis of their involvement in fatal forensic cases. **Journal of Chromatography B**. [S.l.], v. 1152, p. 122226, Oct. 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1570023219318732?via%3Dihub>. Acesso em: 22 nov. 2020.

FELS, Helena *et al.* Retrospective analysis of new psychoactive substances in blood samples of German drivers suspected of driving under the influence of drugs. **Drug Testing And Analysis**, Alemanha, v. 12, n. 10, p. 1470-1476, Jul. 2020. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/dta.2897>. Acesso em: 28 de nov. 2020.

FERNANDES, Jean Carlos *et al.* Uso de métodos computacionais para o estudo de anfetaminas sintéticas. *In*: ENCONTRO NACIONAL DE QUÍMICA FORENSE - ENQFOR, 6., 2018, Ribeirão Preto. **Anais** [...]. Ribeirão Preto: [s.n.] 2018. Disponível em: http://www.sbcf.org.br/congresso/docs/livro_resumos_6_enqfor.pdf. Acesso em: 09 abr. 2020.

GJERDE, Hallvard *et al.* A comparison of alcohol and drug use by random motor vehicle drivers in Brazil and Norway. **International Journal of Drug Policy**. [S.l.], v. 25, n. 3, p. 393-400, May 2014. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S095539591400022X?via%3Dihub>. Acesso em: 09 de mai. 2020.

GREEN, Bob *et al.* Speeding: a review of self-reported effects of

amphetamine-type stimulants (ATS). **Addiction Research & Theory**, [S.l.], v. 28, n. 1, p. 82-90, June 2019. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/16066359.2019.1622000>. Acesso em: 11 de mai. 2020.

GRIFFITHS, Andrew *et al.* The prevalence of gamma-hydroxybutyrate (GHB) in motor vehicle drivers and its co-administration with amphetamine type substances (ATS) in Queensland, Australia (2011–2018). **Forensic Science International**, Austrália, v. 303, n. 109958, Oct. 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0379073819303706>. Acesso em: 28 de nov. 2020.

HARRIS, Daniel. Espectrometria de Massa. *In*: HARRIS, Daniel C.. **Análise Química Quantitativa**. 9. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2017.

HECK, Silene Andréia. **Elucidação de amostras de cabelo positivas para anfetamina – um caso de química forense**. 2019. 53 f. TCC (Bacharelado em Química) - Universidade de Caxias do Sul. Caxias do Sul, 2019.

KAVANAGH, Pierce *et al.* Tentative identification of the phase I and II metabolites of two synthetic cathinones, MDPHP and α -PBP, in human urine. **Drug Testing and Analysis**, [S.l.], v. 12, p. 1442-1451, Oct. 2020. Disponível em: <https://scifinder.cas.org/scifinder/view/scifinder/scifinderExplore.jsf>. Acesso em: 14 nov. 2020.

KRONSTRAND, Robert *et al.* Quantitative analysis of drugs in hair by HPLC high resolution mass spectrometry. **Forensic Science International**, [S.l.], v. 283, p. 9 15, Feb. 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S037907381730508X>. Acesso em: 21 de nov. 2020.

KWON, Nam ji; HAN, Eunyoung. A review of drug abuse in recently reported cases of driving under the influence of drugs (DUID) in Asia, USA, and Europe. **Forensic Science International**, [S.l.], v. 30, artigo 109854, Sept. 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0379073819302609>. Acesso em: 14 de abr. 2020.

LANÇAS, Fernando M. **Espectrometria de Massas: Fundamentos, instrumentação e aplicações**. 1. ed. Campinas: Editora Átomo, 2019.

LAPACHINSKE, Silvio Fernandes. **Quantificação de MDMA em amostras de ecstasy por cromatografia em fase gasosa (GC/NPD)**. 2004. 92 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Universidade de São Paulo. São Paulo, 2004.

LEITE, Flávia Pine. **Determinação de club drugs em sangue total por cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas com analisador híbridos quadrupolo-tempo de voo (LC-QTOF)**, 2018. 73 p. Dissertação

(Mestrado em Toxicologia e Análises Toxicológicas) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018.

LEMA-ATÁN, José Ángel *et al.* Toxicological oral fluid results among Spanish drivers testing positive on onsite drug controls from 2013 to 2015. **Drug and Alcohol Dependence**, Espanha, v. 195, p. 106-113, feb. 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0376871618308470>. Acesso em: 28 nov. 2020.

LEYTON, Vilma *et al.* Trends in the use of psychoactive substances by truck drivers in São Paulo State, Brazil: A timeseries cross sectional roadside survey (2009–2016). **Traffic Injury Prevention**, [S.l.], v. 20, n. 2, p. 122-127, nov. 2019. Disponível em: <https://www-tandfonline.ez314.periodicos.capes.gov.br/doi/full/10.1080/15389588.2018.1552786>. Acesso em: 23 abr. 2020.

OLIVEIRA, Lucio Garcia de *et al.*, Driving under the influence of psychostimulant drugs: Effects on cognitive functioning among truck drivers in Brazil. **Transportation Research Part F**, São Paulo, v. 68, p. 336-347, Jan. 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1369847819301755>. Acesso em: 24 de nov. 2020.

MUAKAD, Irene Batista. Anfetaminas e drogas derivadas. **Revista da Faculdade de Direito da Universidade de São Paulo**. São Paulo, v. 108, n. 1, p. 545-572, jan/dez. 2013. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rfdusp/article/view/67996>. Acesso em: 17 de abr. 2020.

OGA, Seizi *et al.* **Fundamentos de toxicologia**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2008.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANAS DE SAÚDE (OPAS). **Folha informativa - acidentes de trânsito**. 2019a. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5147:acidentes-de-transito-folha-informativa&Itemid=779. Acesso em: 08 abr. de 2020.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANAS DE SAÚDE (OPAS). **Dados de mortes no trânsito por país**. 2019b. Disponível em: https://gamapserver.who.int/gho/interactive_charts/road_safety/road_traffic_deaths2/atlas.html. Acesso em: 08 abr. de 2020.

PANTALEÃO, Lorena do Nascimento. **Análise toxicológica de anfetaminas e benzodiazepínicos em amostras de cabelo por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas**. 2012. 150 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade de São Paulo. São Paulo, 2012.

PAVIA, Donald *et al.* **Introduction to spectroscopy**. 5. ed. Bellingham: Cengage Learning, 2015.

PEACOCK, Amy *et al.* New psychoactive substances: challenges for drug surveillance, control, and public health responses, **The Lancet**, [S.l.], v. 394, n. 10209, p. 1668-1684, Feb. 2019. Disponível em: <https://www-sciencedirect.ez314.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S0140673619322317>. Acesso em: 24 de abr. 2020.

PARTRIDGE, Emma *et al.* A case study involving U-47700, Diclazepam and Flubromazepam—application of retrospective analysis of HRMS data. **Journal of Analytical Toxicology**, [S.l.], v. 42, n. 9, p. 655-660, nov. 2018. Disponível em: <https://academic.oup.com/jat/article/42/9/655/5045216?searchresult=1>. Acesso em: 14 de nov. 2020.

RANG, Humphrey P. *et al.*, **Farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

SILVA, Dina Raquel da. **Desenvolvimento e validação de metodologia analítica para identificação e quantificação de alcaloides minoritários em amostras de cocaína por cromatografia gasosa com detector de ionização de chama (CG-DIC)**. 2016. 107 f. Dissertação (Mestrado em Química), Universidade de Brasília. Brasília, 2016.

SANTOS, Nayara A. dos Santos, *et al.* Exploring the chemical profile of designer drugs by ESI(+) and PSI(+) mass spectrometry - an approach on the fragmentation mechanisms and chemometric analysis. **Journal of Mass Spectrometry**, [S.l.], v. 55, n. 10, p. 4596, July 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32729201/>. Acesso em: 11 nov. 2020.

SOUZA JUNIOR, José Luiz de *et al.* Seizures of clandestinely produced tablets in Santa Catarina, Brazil: The increase in NPS from 2011 to 2017. **Journal of Forensic Sciences**, [S.l.], v. 65, p. 906-912, May. 2020. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/1556-4029.14237>. Acesso em 02 nov. 2020.

SOUZA, Mônica *et al.* Desafios na identificação de novas substâncias psicoativas: o caso dos diferentes polimorfos encontrados no grupo das catinonas sintéticas. *In*: ENCONTRO NACIONAL DE QUÍMICA FORENSE - ENQFOR, 6., 2018, Ribeirão Preto. **Anais [...]**. Ribeirão Preto: [s.n.] 2018. Disponível em: http://www.sbcf.org.br/congresso/docs/livro_resumos_6_enqfor.pdf. Acesso em: 09 abr. 2020.

TAKITANE, Juliana *et al.* Uso de anfetaminas por motoristas de caminhão em rodovias do Estado de São Paulo: um risco à ocorrência de acidentes de trânsito? **Ciência & Saúde Coletiva**, [S.l.], v. 18, n. 5, p.1247-125, mai. 2013. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232013000500009. Acesso em: 30 mar. 2020.

TEIXEIRA, Edson Bobsin. **Análise da incidência do uso de anfetaminas por motoristas do litoral norte gaúcho**. 2011. 45 f. TCC (Graduação em Farmácia) - Universidade do Extremo Sul Catarinense. Criciúma, 2011.

UNITED NATIONS OFFICE ON DRUGS AND CRIME (UNODC). **Drogas: marco legal**. 2020. Disponível em: <https://www.unodc.org/lpo-brazil/pt/drogas/marco-legal.html>. Acesso em: 13 nov. de 2020.

UNITED NATIONS OFFICE ON DRUGS AND CRIME (UNODC). **Early warning advisory on new psychoactive substances**. 2019. Disponível em: <https://www.unodc.org/LSS/Page/NPS>. Acesso em: 08 abr. de 2020.

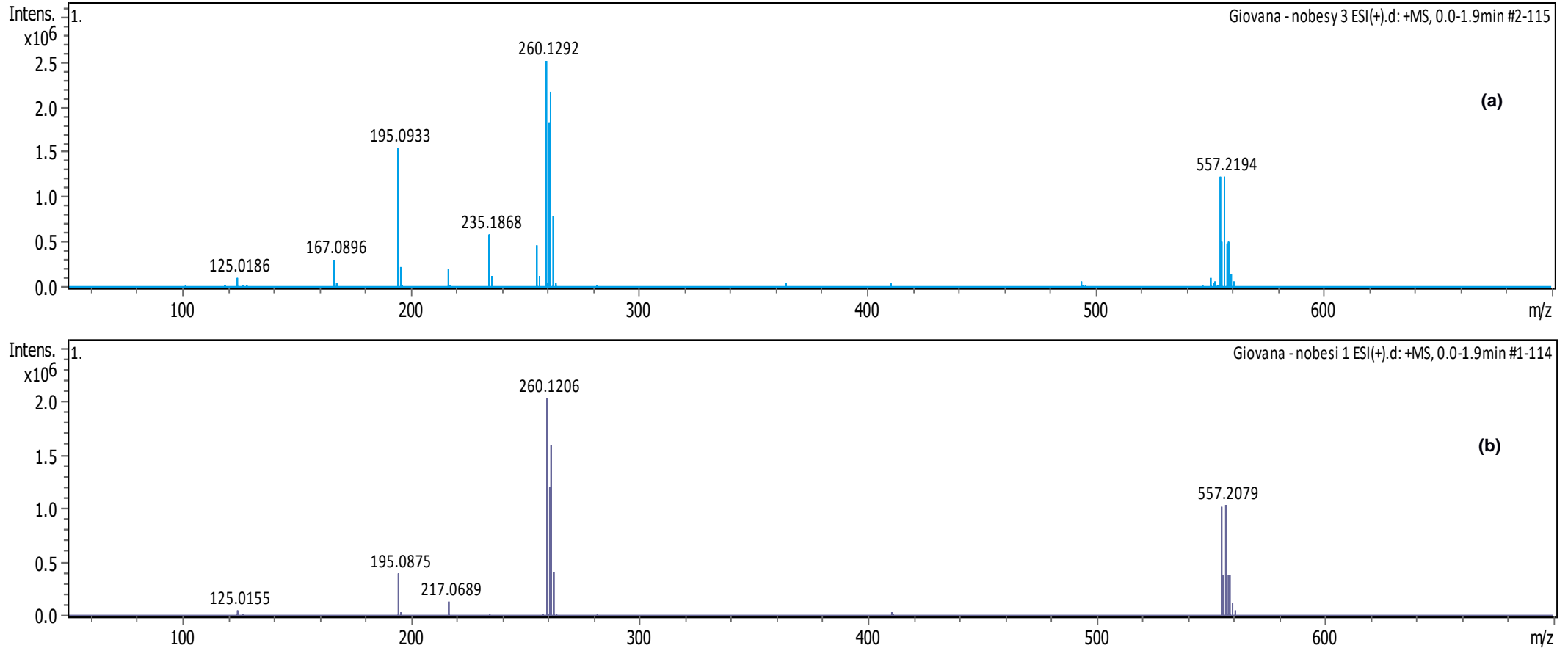
UNITED NATIONS OFFICE ON DRUGS AND CRIME (UNODC). **World drug report 2013: new psychoactive substance (NPS)**. 2013. Disponível em: <https://www.unodc.org/wdr2013/en/nps.html>. Acesso em: 19 abr. de 2020.

VELASQUEZ, Luis Alfonso García. “**Estudio criminológico y criminalístico de riesgo de adicción y dependencia por el uso continuado y no prescrito de productos medicamentosos [modulo hidrocodona más feniltoloxamina]**”. 2014. 64 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Ciências Criminológicas e Criminalísticas) - Universidad Mariano Gálvez de Guatemala. Guatemala, 2014.

VIEIRA, Flávia Soares. **Desenvolvimento de métodos baseados em espectrometria de massas e cromatografia líquida para análise de compostos químicos produzidos por bioconversão de glicerina**. 2018. 115 f. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal de Goiás. Goiânia, 2018.

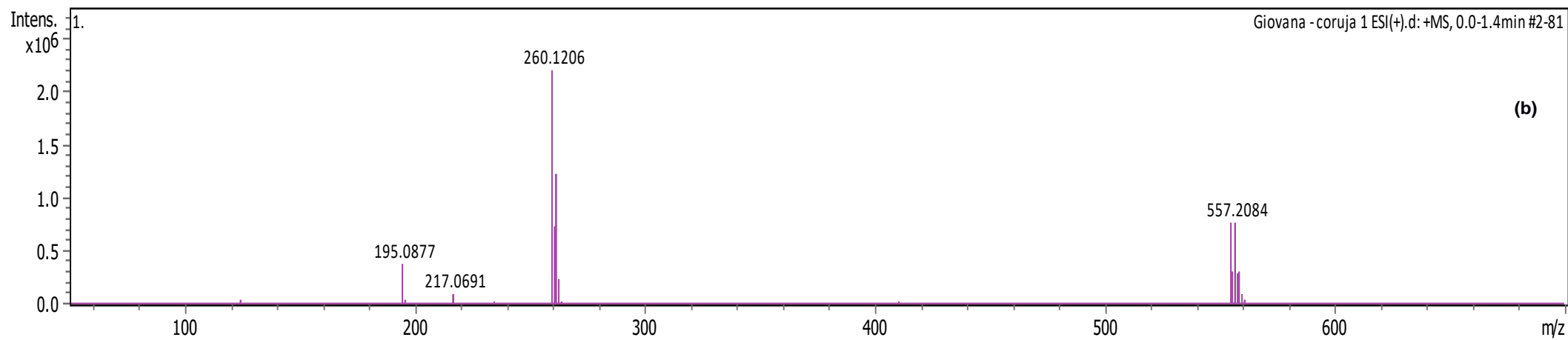
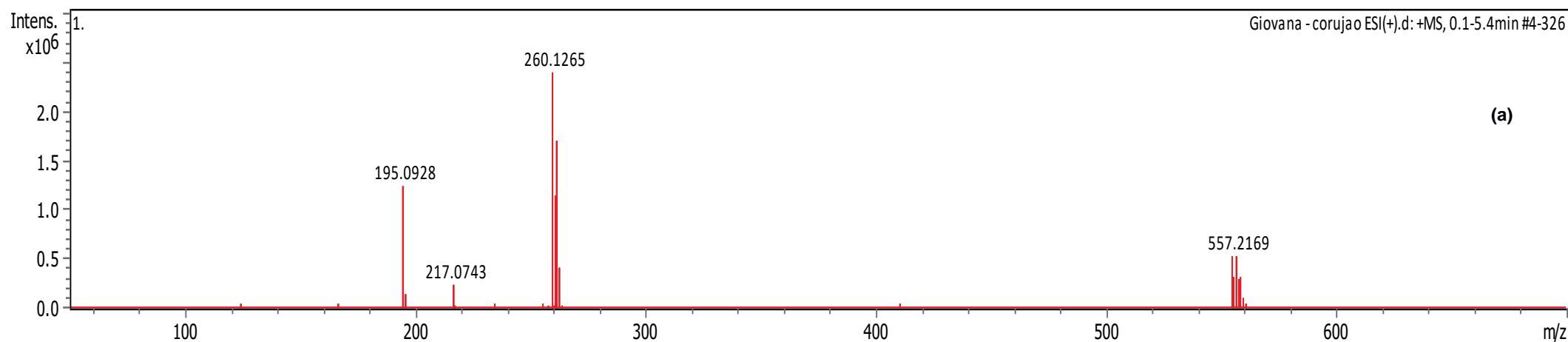
ANEXO A – ESPECTROS DE MASSAS OBTIDOS ATRAVÉS DA ANÁLISE DOS COMPRIMIDOS DE REBITE NO MODO ESI(+) DILUÍDOS EM ÁGUA (a) E 2-PROPANOL (b)

Figura 13 - Espectros de massas do rebite DSB diluído em (a) água e (b) 2-propanol



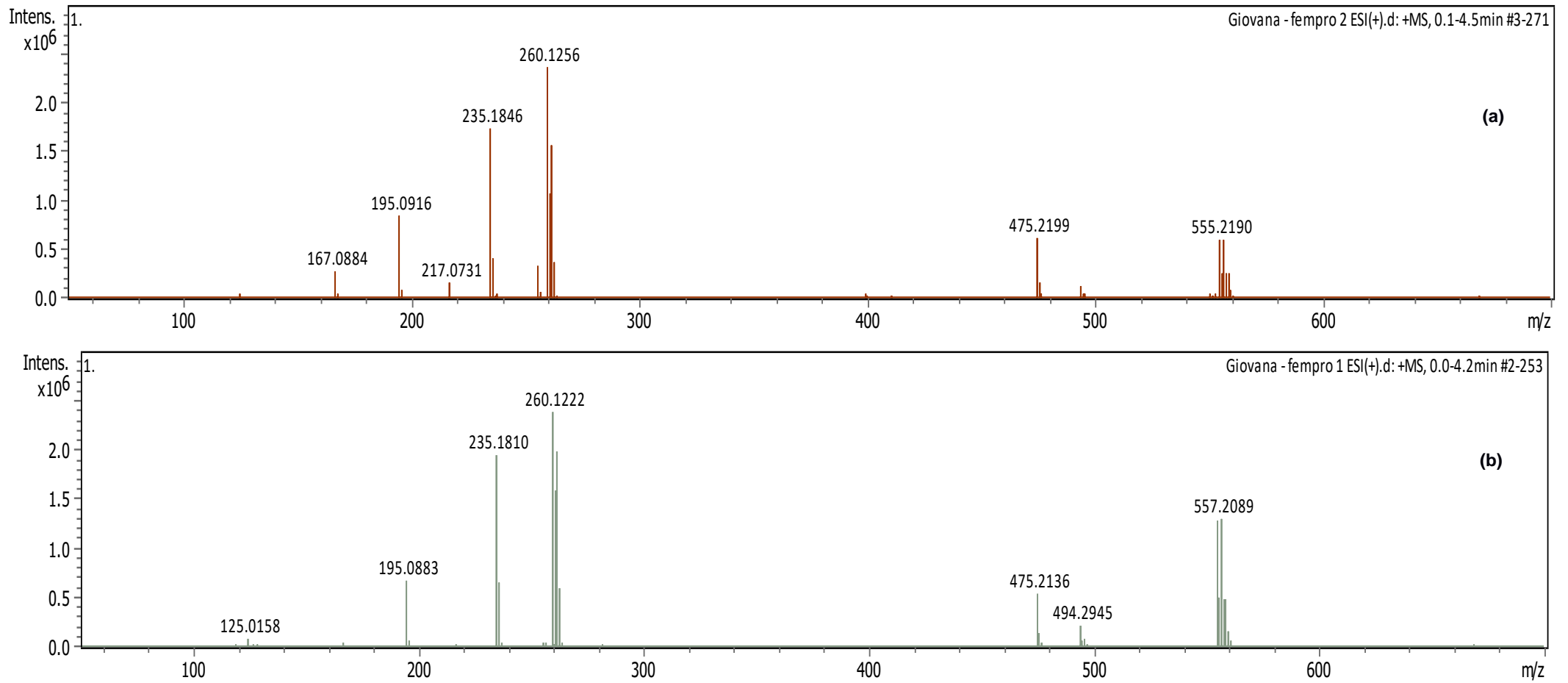
Fonte: A autora (2020).

Figura 14 - Espectros de massas do rebite CJE diluído em (a) água e (b) 2-propanol



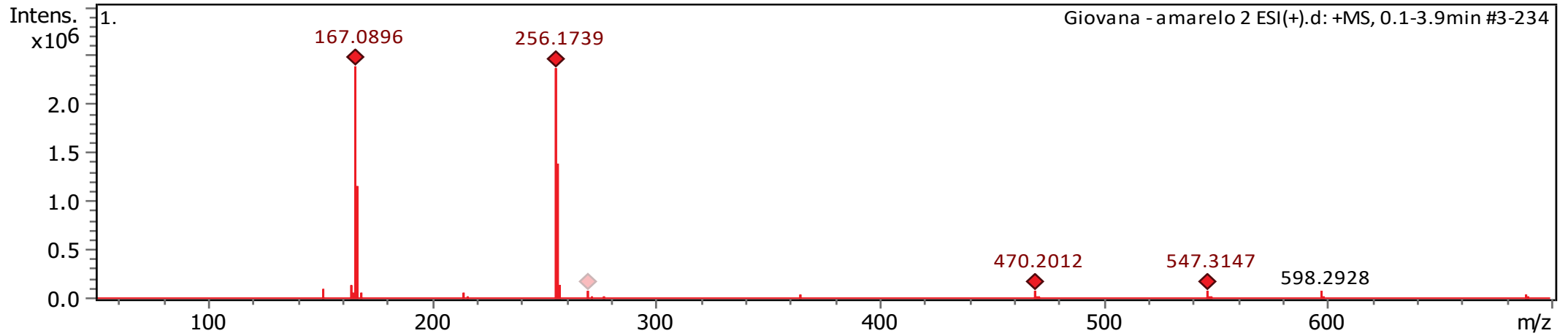
Fonte: A autora (2020).

Figura 15 - Espectros de massas do rebite EST diluído em (a) água e (b) 2-propanol



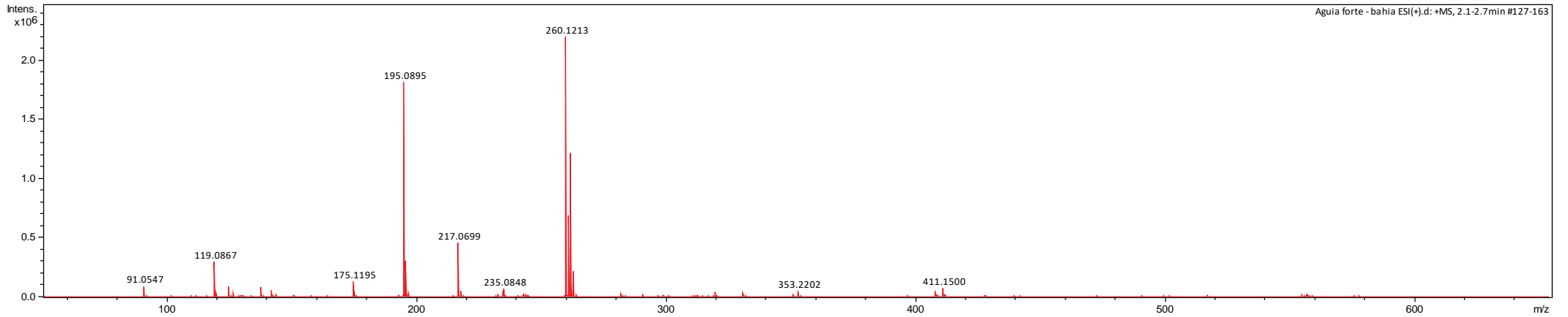
Fonte: A autora (2020).

Figura 16 - Espectro de massas do rebite AMR diluído em água



Fonte: A autora (2020).

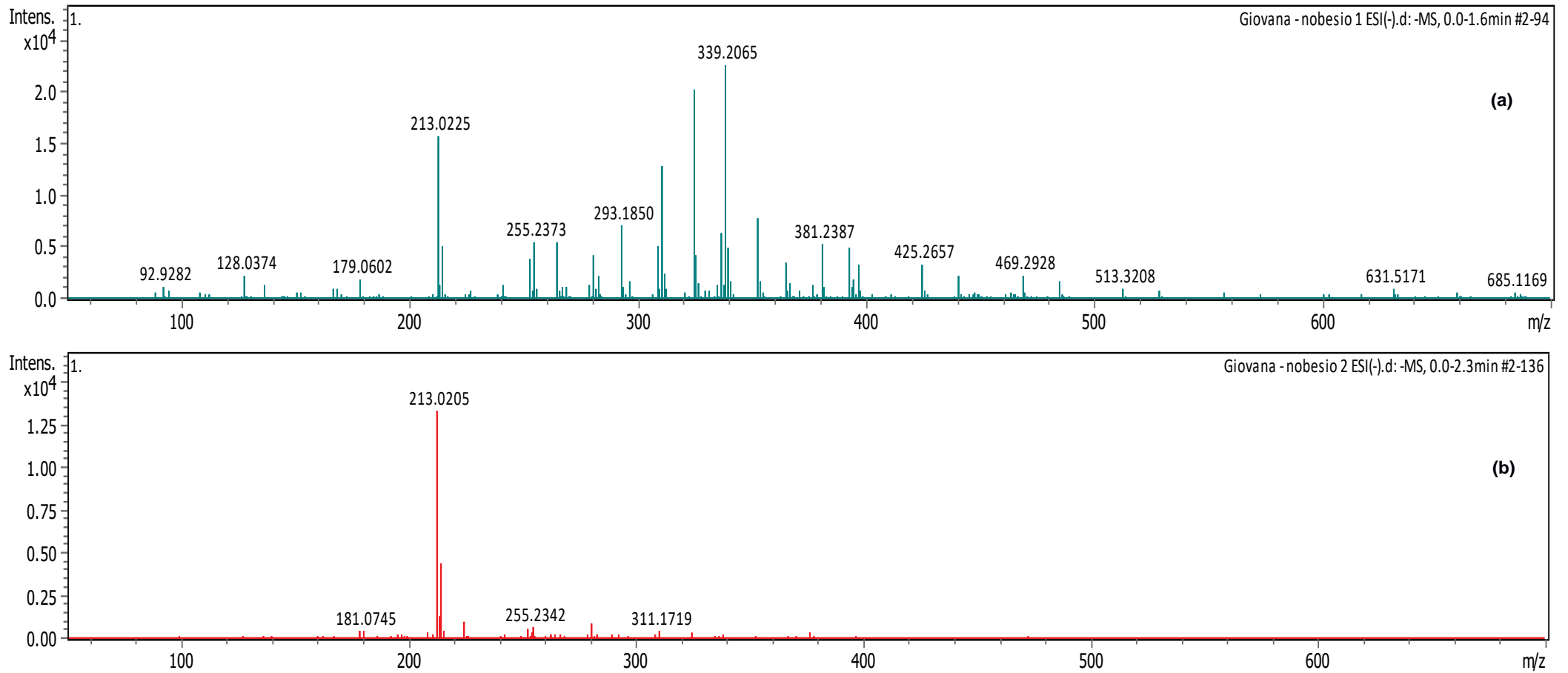
Figura 17 - Espectro de massas do rebite AFT diluído em 2-propanol



Fonte: A autora (2020).

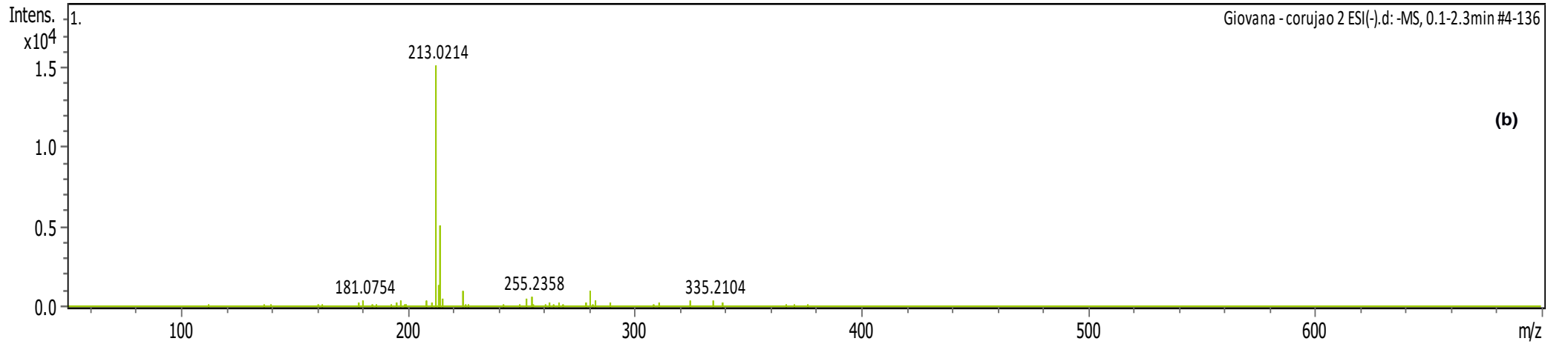
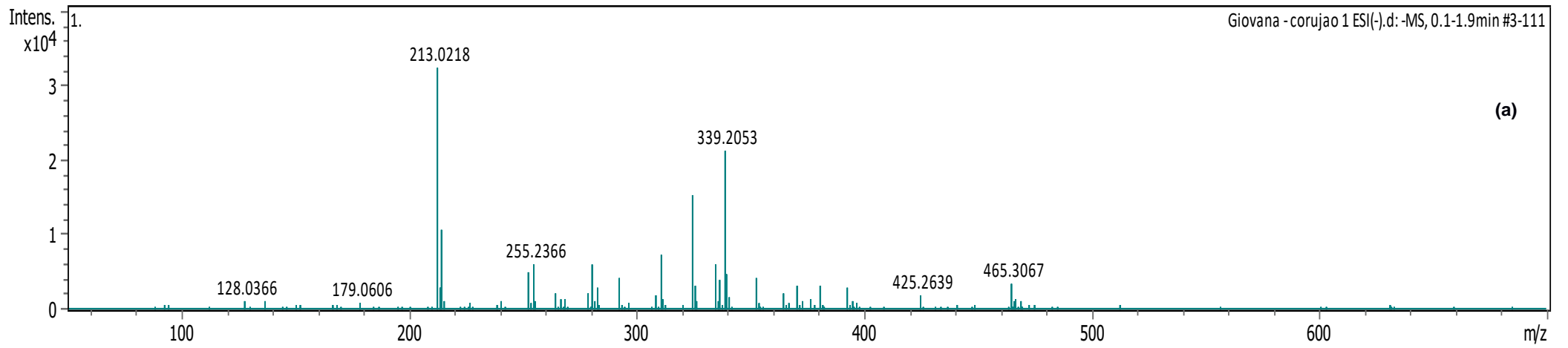
ANEXO B – ESPECTROS DE MASSAS OBTIDOS ATRAVÉS DA ANÁLISE DOS COMPRIMIDOS DE REBITE NO MODO ESI(-) DILUÍDOS EM ÁGUA (a) E 2-PROPANOL (b)

Figura 18 - Espectros de massas do rebite DSB diluído em (a) 2-propanol e (b) água



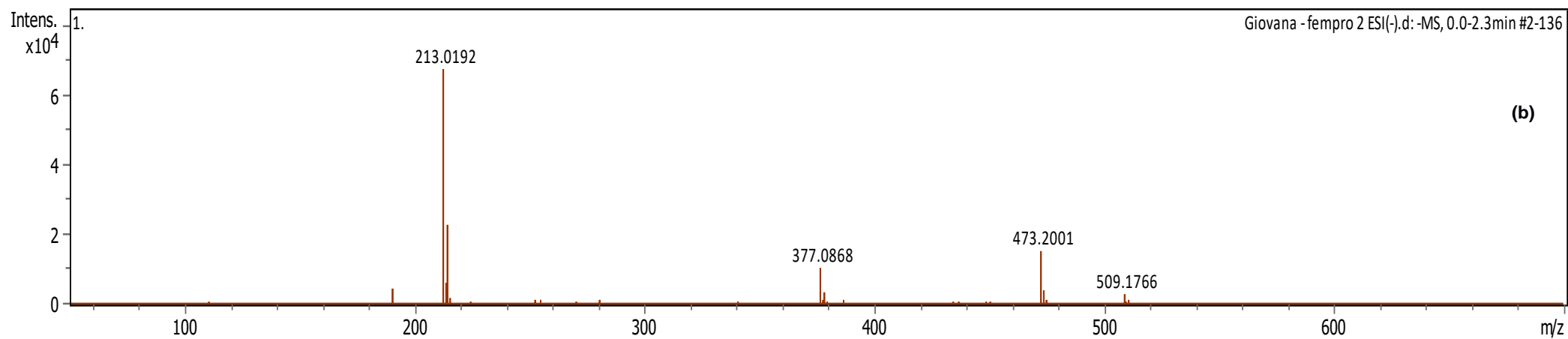
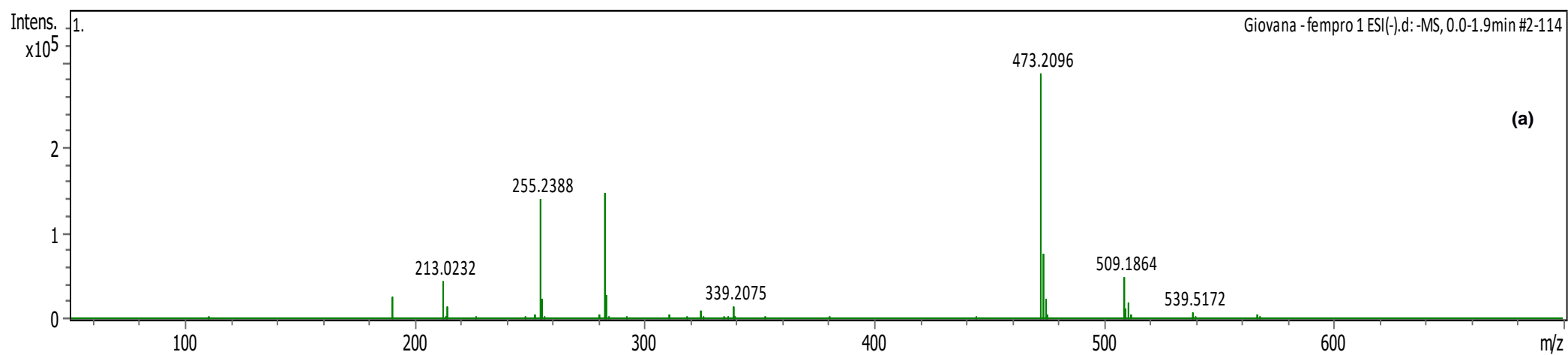
Fonte: A autora (2020).

Figura 19 - Espectros de massas do rebite CJE diluído em (a) 2-propanol e (b) água



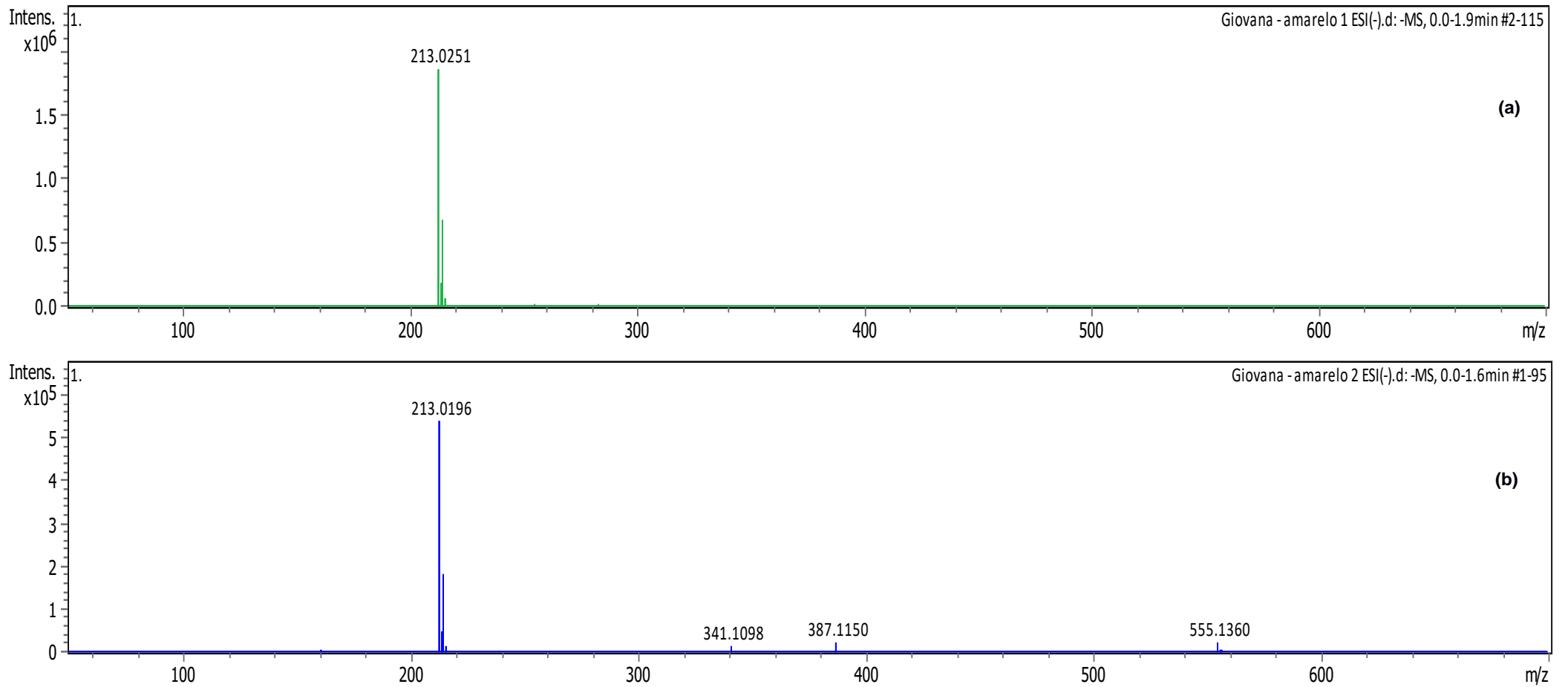
Fonte: A autora (2020).

Figura 20 - Espectros de massas do rebite EST diluído em (a) 2-propanol e (b) água



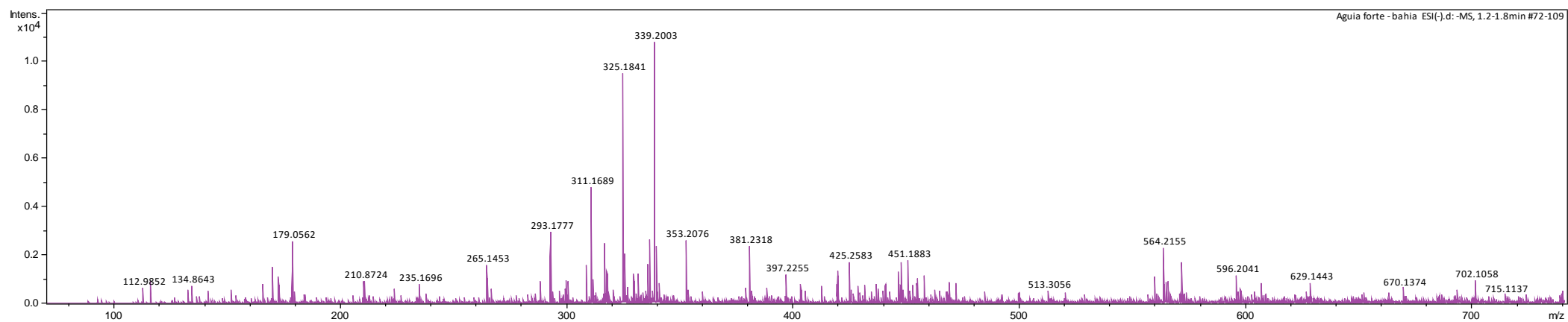
Fonte: A autora (2020).

Figura 21 - Espectros de massas do rebite AMR diluído em (a) 2-propanol e (b) água



Fonte: A autora (2020).

Figura 22 - Espectro de massas do rebite AFT diluído em 2-propanol



Fonte: A autora (2020).