



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE TECNOLOGIAS E GEOCIENCIA
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA QUÍMICA
CURSO DE ENGENHARIA QUÍMICA

GABRIEL BRAGA DE ALBUQUERQUE MARANHÃO

**Desafio analítico na identificação, quantificação e caracterização das catinonas
sintéticas no contexto forense.**

Recife

2022

GABRIEL BRAGA DE ALBUQUERQUE MARANHÃO

GABRIEL BRAGA DE ALBUQUERQUE MARANHÃO

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**DESAFIO ANALÍTICO NA IDENTIFICAÇÃO, QUANTIFICAÇÃO E
CARACTERIZAÇÃO DAS CATINONAS SINTÉTICAS NO CONTEXTO FORENSE.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a
Coordenação do Curso de Graduação em
Engenharia Química da Universidade Federal
de Pernambuco, como requisito parcial à
obtenção do grau de Bacharel em Engenharia
Química.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Fernanda Araújo
Honorato.

Recife

2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Maranhão, Gabriel Braga de Albuquerque.

Desafio analítico na identificação, quantificação e caracterização das catinonas sintéticas no contexto forense / Gabriel Braga de Albuquerque Maranhão. - Recife, 2022.

64 : il., tab.

Orientador(a): Fernanda Araújo Honorato

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Tecnologia e Geociências, Engenharia Química - Bacharelado, 2022.

1. NSP. 2. Catinonas Sintéticas. 3. Técnicas analíticas. I. Honorato, Fernanda Araújo . (Orientação). II. Título.

660 CDD (22.ed.)

DEDICATÓRIA

Ao meu falecido bisavô, Julio Lourenço Braga, meu
segundo pai e meu anjo da guarda.

AGRADECIMENTOS

À minha família, em especial à minha mãe, Georgia Paula Braga Cavalcante, minha irmã, Giullia Braga de Albuquerque Maranhão, à minha tia Germana Patrícia Braga Cavalcante e meus avós Genilson Simões Cavalcante e Juscineide Tavares Braga, os quais sempre estiveram dispostos a contribuir para o meu crescimento acadêmico.

À orientadora Prof^{ra}. Dr^a. Fernanda Araújo Honorato, por todos os ensinamentos, instruções, pela disponibilidade, compreensão e suporte na elaboração deste trabalho.

Aos professores Celmy Maria Bezerra de Menezes e Jorge Vinícius Fernandes Lima Cavalcanti pela amizade e apoio cruciais nessa reta final de conclusão de curso.

Ao meu amigo e professor Prof^o Dr^o Diego Mendes de Souza, por todos ensinamentos oferecidos, tanto no campo da ciência como no campo da ética.

Aos amigos e futuros colegas de profissão na Polícia Civil da Paraíba Bruno Henrique Ferraz de Moura e Desiree Marianne Sales Silveira e Stephanie Rolim Dantas, por todo apoio oferecido no ano mais importante da minha vida.

Aos amigos e colegas de longa data, em especial a Luiz Felipe Lemos Ferreira, Aderson de França Bezerra Júnior, Adolfo Gomes Ferraz Soares, Lucas Gladstone Bezerra da Fonseca e Rayssa Kelen de Mendonça Gomes, por sempre terem me feito acreditar que tudo é possível quando se há vontade e perseverança, além do apoio incondicional fornecido em todas etapas da minha vida estudantil e profissional.

À Universidade Federal de Pernambuco e em especial ao Departamento de Engenharia Química que forneceu os meios materiais para o meu desenvolvimento acadêmico e pessoal.

A todos os professores e profissionais que contribuíram para minha formação, direta ou indiretamente.

RESUMO

A emergência das novas substâncias psicoativas (NSP) é um problema bastante complexo no contexto atual. Do ponto de vista analítico forense, uns dos maiores desafios é a correta identificação e quantificação das NSP, uma vez que o desenvolvimento das metodologias analíticas não acompanha a velocidade com que elas aparecem no mercado. Isso se deve principalmente à enorme quantidade de mudanças nas moléculas em um curto espaço de tempo e à falta de padrões de referência certificados. As diferentes formas em que as novas substâncias podem se apresentar também é um fator que dificulta as análises, uma vez que as drogas podem se encontrar em diferentes estados da matéria e em diferentes tipos de matrizes. Um dos grupos de NSP de maior representatividade, tanto no contexto mundial como no nacional, é o das catinonas sintéticas, sendo que os desafios analíticos para análise desse grupo se relacionam com: dificuldade de se estabelecer metodologias analíticas confiáveis para identificação, quantificação e caracterização, dada a velocidade de emergência de novos compostos; semelhanças estruturais com outras substâncias, como as do grupo das anfetaminas; possibilidade de isomeria posicional e óptica; possibilidade de análise em matrizes complexas, falta de padrões de referência, dentre outros. Nesse sentido, o presente trabalho teve como objetivo principal propor uma revisão bibliográfica sobre os desafios analíticos associados à detecção, quantificação e caracterização das catinonas sintéticas, explorando os avanços do ponto de vista analítico-forense e demonstrando o que vem sendo desenvolvido a nível de metodologia analítica, destrinchando diferentes possibilidades de técnicas para análise presumtiva e confirmatória das substâncias em diferentes matrizes. A viabilidade de metodologias analíticas já bem estabelecidas na análise forense de drogas de abuso clássica, como testes colorimétricos para análise presumtiva e técnicas cromatográficas associadas a diversos detectores, também foi discutida.

Palavras-chave: NSP; Catinonas sintéticas; Técnicas analíticas.

ABSTRACT

The emergence of new psychoactive substances (NPS) is a very complex problem in the current context. From a forensic analytical point of view, one of the biggest challenges is the correct identification and quantification of NPS, since the development of analytical methodologies does not follow the speed with which they appear in the market. This is mainly due to the huge amount of changes in molecules in a short time and the lack of certified reference standards. The different forms in which new substances can appear is also a factor that makes analysis difficult, since drugs can be found in different states of matter and in different types of matrices. One of the most representative groups of NPS, both in the global and national context, is the synthetic cathinones, and the analytical challenges for the analysis of this group are related to: difficulty in establishing reliable analytical methodologies for identification, quantification and characterization, given the speed of emergence of new compounds; structural similarities with other substances, such as those in the amphetamine group; possibility of positional and optical isomerism; possibility of analysis in complex matrices, lack of reference standards, among others. In this sense, the main objective of the present work was to propose a bibliographic review on the analytical challenges associated with the detection, quantification and characterization of synthetic cathinones, exploring advances from the forensic-analytical point of view and demonstrating what has been developed in terms of methodology. analysis, unraveling different possibilities of techniques for presumptive and confirmatory analysis of substances in different matrices. The feasibility of analytical methodologies already well established in the forensic analysis of classical drugs of abuse, such as colorimetric tests for presumptive analysis and chromatographic techniques associated with various detectors, was also discussed.

Palavras-chave: NPS; Synthetic cathinones; Analytical techniques.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Diagrama dos spins no estado degenerado e após da aplicação de um campo magnético externo.....	23
Figura 2 –	Representação esquemática dos três modos vibracionais fundamentais da molécula de água.....	25
Figura 3 –	Possibilidades de espalhamento: (a) espalhamento inelástico (região Stokes); (b) espalhamento elástico (Rayleigh); (c) espalhamento inelástico (região anti-Stokes).....	27
Figura 4 –	Número de NSPs por ano e por classe.....	32
Figura 5 –	Número de NSPs novas e totais reportadas em Laudos da Polícia Federal por ano).....	33
Figura 6 –	Número de NSPs por classes ao longo dos últimos quatro anos.....	34
Figura 7 –	Estrutura geral de uma catinona sintética.....	35
Figura 8 –	Estrutura química de algumas catinonas sintéticas derivadas da metacatinona.....	37
Figura 9 –	Estruturas químicas: (a) metanfetamina; (b) metacatinona.....	39

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Principais testes rápidos para algumas drogas tradicionais.....	20
Quadro 2 – Categorias das técnicas analíticas segundo a SWGDRUG.....	21
Quadro 3 – Determinações de drogas em matrizes biológicas e não biológicas a partir da combinação de técnicas analítico instrumentais.....	22
Quadro 4 – Tipos de fontes de ionização.....	29

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

3-FMC	3-fluorometacatinona
3-MMC	3-metilmetcatinona
4-EMC	4-etilmetcatinona
4-FMC	4-fluorometacatinona
4-F-PBP	4-fluoro- α -piloridinobutirofenona
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATR	Reflexão total atenuada
ATR-FTIR	Reflexão total atenuada-Espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier
CE	Eletroforese capilar
CI	Ionização química
DAD	Detector de arranjo de diodos
DART-MS	Análise direta em tempo real-espectrômetro de massas
DEA	<i>Drug Enforcement Administration</i>
DESI-MS	Ionização por dessorção electrospray-espectrômetro de massas
EI	Ionização por impacto de elétrons
ELISA	Ensaio de imunoabsorção enzimática
EMCDDA	<i>European Monitoring Centre for Drugs and Drugs Addiction</i>
ESI	Ionização por eletrospray
FTIR	Espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier
GC	Cromatografia Gasosa

GC-EI-MS	Cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massas com fonte de ionização de impacto por elétrons.
GC-FID	Cromatografia gasosa - detector por ionização em chama
GC-MS	Cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massas
HPLC-DAD	Cromatografia líquida de alta eficiência - detector arranjo de diodos
IMS	Espectroscopia de mobilidade iônica
IR	Espectroscopia de infravermelho
LC	Cromatografia líquida
LC-HRMS	Cromatografia líquida-espectrometria massas de alta resolução
LC-MS	Cromatografia líquida-Espectrometria de massa
LC-MS/MS	Cromatografia líquida-Espectrometria de massa tandem
LLE	Extração líquido-líquido
LOD	Limite de detecção
LOQ	Limite de quantificação
LSD	Dietilamida do ácido lisérgico.
MALDI-TOF	Dessorção/ionização a laser assistida por matriz espectrometria de massa de tempo de voo
MDMA	3,4-metilenodioximetanfetamina
MDPBP	3,4-metilenodioxi- α -pirrolidinobutirofenona
MDPV	3,4-metilenodioxipirovalerona
MRM	Monitoramento de múltiplas reações
MS	Espectrometria de massa
MS/MS	Espectrometria de massas tandem

N,N-DMC	N,N-dimetilmetcatinona
NSP	Novas substâncias psicoativas
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCA	Análise de componentes principais
RDC	Resolução de Diretoria Colegiada
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
SPE	Extração em fase sólida
SPME	Microextração em fase sólida
SWGDRUG	<i>Scientific Work Group for the analysis of seized drugs</i>
UHPLC	Cromatografia líquida de ultra eficiência
UHPSFC	Cromatografia de fluido supercrítico de ultra eficiência
UNODC	<i>United Nations Office on Drugs and Crime</i>
UV/VIS	Espectroscopia na região do ultravioleta e visível
α -PHP	α -pirrolidinohexiofenona
α -PHPP	α -pirrolidinoheptanofenona
α -POP	α -pirrolidino-octanofenona
α -PVP	α -pirrolidinovalero-fenona

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
1.1 OBJETIVO GERAL	15
1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
2 REVISÃO DA LITERATURA	16
2.1 NOVAS SUBSTÂNCIAS PSICOATIVAS	16
2.2 QUÍMICA FORENSE	18
2.3 EXAMES PRELIMINARES	18
2.4 EXAMES DEFINITIVOS	20
2.5 TÉCNICAS ANALÍTICAS PARA DETECÇÃO DE DROGAS DE ABUSO	22
2.5.1 Ressonância magnética nuclear	22
2.5.2 Técnicas Vibracionais	23
2.5.2.1 Espectroscopia de infravermelho	23
2.5.2.2 Espectroscopia Raman	25
2.5.3 Técnicas Cromatográficas	27
2.5.4 Espectrometria de massas	28
2.6 PREPARO DE AMOSTRAS	29
3 MATERIAIS E MÉTODOS	31
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	32
4.1 NSP NO BRASIL E NO MUNDO	32
4.1.2 Avanço na detecção e controle das NSP no brasil	35
4.1.2.1 Projeto Minerva	35
4.1.2.2 Formulário de notificação	36
4.1.2.3 Subsistema de alerta rápido sobre drogas (SAR)	36
4.2 CATINONAS SINTÉTICAS	37

4.3 DESAFIO ANALÍTICO NA DISCRIMINAÇÃO DE CATINONAS SINTÉTICAS E ANFETAMINAS	39
4.4 DESAFIO ANALÍTICO NA ANÁLISE PRELIMINAR DAS CATINONAS SINTÉTICAS	39
4.4.1 Análise por imunoensaio	40
4.4.2 Análise por testes colorimétricos	41
4.4.3 Outras técnicas para análise presuntiva	42
4.5 DESAFIO ANALÍTICO NOS EXAMES CONFIRMATÓRIOS	44
4.5.1 Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrômetro de Massas	45
4.5.2 Espectroscopia Raman e de infravermelho, ressonância magnética nuclear e outras técnicas	46
4.5.3 Cromatografia Líquida acoplada a Espectrômetro de Massas	49
5 CONCLUSÃO	52
6 REFERÊNCIAS	53

1. INTRODUÇÃO

O *United Nations Office on Drugs and Crime* (UNODC) caracteriza as novas substâncias psicoativas (NSP) como substâncias que, em sua forma pura ou em preparação, apresentam potencial de abuso e de danos à saúde pública, não sendo controladas pela Convenção Única sobre Entorpecentes de 1961 ou pela Convenção sobre Substâncias Psicotrópicas de 1971. Outra forma de definição dessas novas drogas é como um grupo heterogêneo de substâncias que proporcionam efeitos similares aos das drogas ilícitas tradicionais, mas que, por serem disponibilizadas para abuso recentemente, muitas vezes não estão sujeitas ao controle pelas legislações vigentes. É um fenômeno emergente e em constante evolução, o qual configura um desafio extremo aos médicos, aos pesquisadores, aos toxicologistas forenses e demais funções relacionadas à perícia criminal, à saúde pública e às políticas de controle de drogas em todo o mundo (SHAFI *et al.* 2020).

Devido à sua natureza clandestina, criadas propositalmente com o intuito de contornar as legislações sobre drogas, as NSPs são vendidas e comercializadas como “drogas legais”, encontrando-se facilmente disponíveis em diversos pontos de venda, como tabacarias, bancas de mercado e internet. Os fornecedores operam em uma linha tênue que divide a legalidade da ilegalidade, seja pela ausência de informações ao definir o conteúdo dos produtos, ou ainda ao descrever seus supostos usos (SMITH *et al.* 2015; BIJLSMA *et al.* 2021).

Em um contexto global, o surgimento acelerado de um elevado número de NSP representa tanto um risco significativo à saúde pública como um desafio para a política de drogas. O desconhecimento acerca dos efeitos adversos à saúde e os possíveis danos sociais causados pelas NSPs têm como consequência a dificuldade em propor tratamento e prevenção. Além disso, a análise e identificação de um elevado número de substâncias quimicamente diversificada é uma tarefa exigente, traduzindo-se em uma das atividades mais trabalhosas no que tange ao tema. No mundo, até dezembro de 2021, estima-se que 134 países já tenham reportado pelo menos uma NSP. Ademais, no Brasil, nesse mesmo período, estima-se que o número de NSP até a data citada seja algo entre cem e duzentos (UNODC, 2021).

A celeridade do aparecimento das NSP, a dificuldade sentida na detecção e dadas semelhanças face às substâncias ilícitas convencionais, bem como as diversas formas como as NSP se apresentam no mercado também são fatores que retiram a previsibilidade do fenômeno, limitando a capacidade de análise e a definição do termo (UNODC, 2016). Podem se apresentar na forma de produtos químicos de pesquisa, alimentos vegetais, sais de banho e incensos exóticos (SMITH *et al.* 2015).

Nesse contexto, a química forense, ramo que se dedica ao estudo e resolução de casos na área criminal, lançando mão de conhecimentos químicos e visando à garantia da qualidade dos resultados, possui papel fundamental na identificação das NSP. O desenvolvimento de protocolos analíticos possibilita solucionar problemas práticos, a partir da aplicação de métodos que disponibilizam técnicas, as quais auxiliam os peritos criminais na resolução de crimes (BRANCO *et al.* 2005; SILVEIRA *et al.* 2021).

Nesse sentido, aprimorar o uso de práticas científicas aceitas e validadas requer tempo. Tempo esse que pode não acompanhar o aparecimento das substâncias em tempo real, dado o caráter emergente das NSPs. Além disso, métodos confiáveis devem garantir a correta identificação dos compostos a obtenção padrões para comparação, bem como devem ajudar a entender como o mercado das novas substâncias evolui (GRAZIANO *et al.* 2019; BRUNI *et al.* 2022).

Este estudo se designa à pesquisa bibliográfica acerca dos desafios analíticos enfrentados pelos profissionais da química forense associado às análises das novas substâncias psicoativas, com foco em um dos grupos de maior representatividade tanto em termos de consumo mundial como em se tratando de perigos para a saúde pública, as catinonas sintéticas. Na pesquisa também foram levantados dados gerais sobre a problemática das NSP no contexto global e nacional. Dos objetivos específicos, cita-se:

- Propor uma revisão bibliográfica sobre as metodologias analíticas utilizadas para identificação, caracterização e quantificação de catinonas sintéticas.
- Realizar uma pesquisa acerca da problemática das NSPs no contexto global e nacional, apresentando dados que demonstrem a relevância da problemática;
- Pesquisar sobre os avanços legislativos brasileiros e como estes impactam na vida dos profissionais forenses;
- Mostrar quais técnicas analíticas vêm sendo utilizadas para análise das catinonas sintéticas, explorando os desafios atrelados a tal grupo de NSP;
- Investigar sobre a viabilidade da aplicação de técnicas já bem estabelecidas para análise de drogas tradicionais para análise das catinonas sintéticas;
- Propor uma comparação entre as técnicas, mostrando vantagens e desvantagens de cada uma na análise das catinonas sintéticas;

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O consumo de drogas de abuso se faz presente no cotidiano do homem desde tempos imemoriais. Antigamente, as drogas de abuso serviam como uma espécie de mecanismo, o qual se acreditava possibilitar o contato dos seres humanos com entidades divinas. Dessa forma, nas mais diversas culturas, o consumo de drogas de abuso tratava-se da ponte de ligação entre a vida real, os mortos e as divindades, fazendo parte da cultura, da religião e das relações humanas. Quase sempre associado às alterações no grau de consciência e do estado físico, com aplicações que vão além do misticismo, como o uso em celebrações religiosas e culturais; uso para fins terapêuticos e recreativos (FENG *et al.* 2017).

Em um contexto atual, o conceito de drogas e as diversas classificações se encontram amplamente disseminados em legislações e literaturas diversas (EMCDDA, 2021). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), drogas, para a medicina, refere-se a toda substância com potencial de prevenir ou curar doenças ou garantir bem-estar psíquico ou mental. Para farmacologia, refere-se a qualquer agente químico que altere processos fisiológicos ou biológicos de tecidos ou organismos. Por isso, em usos comuns, podemos encontrar os termos “drogas psicoativas” e “drogas ilícitas”, esse último fazendo referência às substâncias que não possuem aplicação alguma de uso medicinal (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1994).

Do ponto de vista jurídico, no Brasil, a lei nº 11.343 de agosto de 2006, em seu artigo 1º, parágrafo único, define o conceito de drogas: “Para fins desta lei, consideram-se como drogas as substâncias ou os produtos capazes de causar dependência, assim especificados em lei ou relacionados em listas atualizadas periodicamente pelo Poder Executivo da União”. Apesar da definição, no Brasil, não há uma lei que especifique todas as substâncias ou produtos capazes de causar dependência, tal controle é feito por meio da Portaria SVS/MS nº 344 de 12 de maio de 1998 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a qual aprova o regulamento técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. A atualização periódica, a qual se refere a Lei nº 11.343/2006, é feita por meio dos anexos da portaria mencionada. Os anexos são atualizados pela ANVISA a partir da inclusão e/ou alteração nas substâncias controladas, através das Resoluções de Diretoria Colegiada (RDC) (ANVISA, 2019).

2.1. NOVAS SUBSTÂNCIAS PSICOATIVAS

Há diversas formas de definir as novas substâncias psicoativas, porque seu conceito é um reflexo das legislações nacionais de cada país, em vez de possuir uma definição em termos de sua classificação farmacológica ou estrutural (SHAFI *et al.* 2020; WAGMANN *et al.* 2022). Dessa forma, embora se trate de uma problemática internacional, tanto sua caracterização geral como a inclusão de determinadas substâncias no grupo das NSPs variam de país para país e de autor para autor (UNODC, 2021; EMCDDA, 2021).

O *United Nations Office on Drugs and Crime* (UNODC) definiu as NSPs como “substâncias com potencial de abuso, na forma pura ou em preparação, as quais não são controladas pela Convenção Única sobre Entorpecentes de 1961 ou pela Convenção sobre Substâncias Psicotrópicas de 1971, mas que podem representar ameaça à saúde pública”. Dessa forma, destaca-se que as NSPs não são necessariamente novas invenções de drogas, mas sim aquelas que recentemente se tornaram disponíveis à população, uma vez que diversas delas foram sintetizadas pela primeira vez há décadas (BIJLSMA *et al.* 2019). Outras formas de denominar as NSPs descritas na literatura são: designer drugs, ou legal highs (MAJCHZAK *et al.* 2018).

Em um contexto geral, trata-se de um grupo heterogêneo de substâncias que simulam os efeitos das drogas ilícitas tradicionais, mas que, pela sua recente disponibilização para o uso da população, podem não se encontrar sujeitas ao controle legislativo (BORONAT ENA *et al.* 2021). Do ponto de vista analítico, um dos maiores desafios é a correta identificação das NSPs, uma vez que o desenvolvimento das metodologias analíticas não acompanha a velocidade com que elas aparecem no mercado. Isso se deve principalmente à enorme quantidade de mudanças nas moléculas em um curto espaço de tempo e à falta de padrões de referência certificados (BRUNI *et al.* 2022). Além disso, as diversas formas como as NSPs se apresentam no mercado é também um fator que retira a previsibilidade do fenômeno. Limitando, também, sua capacidade de análise (BADE *et al.* 2021).

De maneira geral, as drogas podem ser classificadas com base no efeito, podendo ser alucinógenos, estimulantes ou depressores, quanto à origem (natural, sintética), ou ainda por grupos de estruturas químicas (ZAPATA *et al.* 2021). A classificação depende do propósito específico em si. Dessa forma, cada área de atuação, seja ela jurídica, médica, laboratorial, pode escolher um tipo de classificação. Em nosso país, um exemplo de classificação é a adotada no “Relatório de Drogas Sintéticas” da Polícia Federal. Ela é baseada em dez grupos: triptaminas, aminoidanos, feniletilaminas, piperazinas, canabinóides sintéticos, opioides sintéticos, catinonas sintéticas, substâncias de origem animal, substâncias do tipo cetamina e fenciclidina e outras substâncias.

2.2. QUÍMICA FORENSE

A química forense é o ramo das ciências forenses que se preocupa com a materialização de provas, com o fim de servir à justiça. Para tal, volta-se para a análise de substâncias em matrizes diversas, como venenos, resíduos de incêndio, explosão, resíduos de disparo de armas de fogo, combustíveis, tintas, fibras e drogas lícitas e ilícitas (ROMÃO *et al.* 2011).

Nesse sentido, a Química Forense possibilita solucionar problemas práticos, lançando mão de conhecimentos químicos e aplicação de técnicas analíticas, possuindo, assim, papel fundamental na identificação das drogas, a partir do uso de técnicas, as quais auxiliam os peritos criminais no trabalho de materialização de provas e resolução de crimes (SILVEIRA *et al.* 2021).

Atualmente são necessárias duas etapas a fim de verificar a natureza de uma substância: um teste presuntivo e um teste confirmatório (STEUER *et al.* 2019). Com o surgimento de novas substâncias psicoativas, o desafio tornou-se ainda maior.

2.3. EXAMES PRELIMINARES

O primeiro passo do ponto de vista analítico, ao se encontrar uma substância suspeita, é a realização de um teste presuntivo. Tal exame deve ser feito no local da apreensão e tem como objetivo indicar a presença ou ausência de uma substância ilícita. São testes de natureza qualitativa, os quais possibilitam determinações tanto em matrizes biológicas como em não biológicas (PHILP; FU, 2018). Os exames preliminares são baseados em diretrizes de organizações internacionais, como a UNODC, a *Drug Enforcement Administration* (DEA) e a *Scientific Work Group for the analysis of seized drugs* (SWGDRUG) (MOFFAT *et al.* 2011).

Com o desenvolvimento da química analítica, técnicas vibracionais como a espectroscopia na região do infravermelho e espectroscopia Raman possibilitam a robustez necessária para que sejam realizadas análises preliminares em campo a partir do desenvolvimento de equipamentos portáteis (PENIDO *et al.* 2015; LIEBLEIN *et al.* 2018; COOMAN *et al.* 2021). No Brasil, a importância dos exames preliminares encontra respaldo nas próprias legislações. De acordo com a Lei de Drogas Nº 11.343/2006:

Art 50. Ocorrendo prisão em flagrante, a autoridade de polícia judiciária fará, imediatamente, comunicação ao juiz competente, remetendo-lhe cópia do auto lavrado, do qual será dada vista ao órgão do Ministério Público, em 24 (vinte e quatro horas).

§1º Para efeito de lavratura do auto de prisão em flagrante e estabelecimento da materialidade do delito, é suficiente laudo de constatação da natureza e quantidade da droga, firmado por perito oficial ou, na falta deste, por pessoa idônea.

Para solicitar as análises de caráter definitivo do material, deve-se ter uma análise preliminar feita corretamente. Além disso, os exames preliminares também servem para direcionar a técnica a ser utilizada para análise confirmatória (ABRAHAMSSON *et al.* 2020). Ademais, todo acréscimo de quantidade de apreensão aumenta a necessidade de que se realizem análises de caráter definitivo do material e por consequência, fa crescer a necessidade de se ter testes preliminares simples e específicos, considerando seus aspectos práticos, além das reações envolvidas. Dessa forma, isso faz com que os testes preliminares sejam amplamente usados como primeiro passo para análise de material suspeito de conter substâncias ilícitas (BRUNI *et al.* 2012).

Os exames preliminares mais utilizados para detecção das substâncias entorpecentes são os chamados de testes rápidos, ou testes de cor, também chamados erroneamente de colorimétricos. Na análise, ambos os resultados, sejam eles positivos ou negativos, são de suma importância para identificação das substâncias apreendidas. Vale salientar que, apesar do nome, as observações podem ser feitas não apenas em relação à coloração formada, mas também com relação a formação de precipitado (Philp *et al.* 2016). A popularidade dos testes colorimétricos vem do fato que eles são geralmente simples, rápidos, baratos e relativamente sensíveis e seletivos (ZUBA, 2018).

O Quadro 1 resume os principais testes rápidos para detecção dos seguintes analitos: maconha, cocaína, anfetaminas, opioides e seus derivados e outros alcaloides, e dietilamina do ácido lisérgico (LSD), indicando a mudança observada.

Quadro 1. Principais testes rápidos para algumas drogas tradicionais

Teste	Droga/Grupo de drogas	Mudança observada
<i>Fast blue</i>	Maconha	Mudança para coloração vermelha ou rósea
Tiocianato de cobalto	Cocaína	Formação de precipitado azul
Teste de marquis	Anfetaminas, derivados opioides e outros alcaloides	Mudança para coloração laranja ou marrom: anfetamina ou metanfetamina Preta: MDMA
Teste de Simon	Anfetaminas	Mudança para coloração de diversos tons de azul a depender da anfetamina. Azul intenso indica a presença de MDMA
Teste de Ehrlich	LSD	Mudança para coloração violeta

Fonte: Martins; Oliveira (2015).

Como exemplo, cita-se o teste de scott no qual há a reação entre o tiocianato de cobalto (agente complexante) com a cocaína em meio ácido. O complexo formado é um precipitado de coloração azul e dessa forma é possível realizar um teste presuntivo para indicar a presença da droga em uma amostra qualquer (CONCEIÇÃO *et al.* 2014).

2.4. EXAMES DEFINITIVOS

Uma das possíveis linhas de atuação para elaboração dos exames definitivos, bem como dos laudos elaborados pelos peritos criminais é baseada nas recomendações de métodos de análise da SWGDRUG.

Tais recomendações estabelecem três categorias de técnicas agrupadas de acordo com o elevado nível de seletividade. Sendo a categoria A o grau mais elevado de seletividade, engloba o conjunto de técnicas cuja seletividade é baseada na capacidade de determinação da informação estrutural. Para a categoria B, as técnicas são agrupadas considerando que a seletividade é baseada nas características químicas e físicas. Na categoria C, a seletividade é baseada a partir de informações gerais ou de classes estruturais (SWGDRUG, 2019).

O Quadro 2 mostra como as técnicas analíticas são agrupadas nas diferentes categorias, segundo a SWGDRUG (2019).

Quadro 2. Categorias das técnicas analíticas segundo a SWGDRUG.

Categoria A	Categoria B	Categoria C
Espectroscopia na região do Infravermelho	Eletroforese Capilar	Testes colorimétricos
Espectrometria de massas	Cromatografia gasosa	Espectroscopia de fluorescência
Espectroscopia de ressonância nuclear magnética	Espectrometria de mobilidade iônica	Imunoensaio
Difração de Raios-X	Cromatografia Líquida	Ponto de fusão
	Testes microcristalinos	Identificadores farmacêuticos
	Cromatografia de fluido supercrítico	
	Cromatografia de camada delgada	
	Exame macroscópico (apenas para cannabis)	
	Exame microscópico (apenas para cannabis)	

Fonte: SWGDRUG (2019).

Quando uma técnica da categoria A é usada em uma análise para o exame definitivo, deve-se utilizar pelo menos uma técnica das demais categorias, sejam elas A, B ou C. Já quando uma técnica da categoria A não é usada para a análise, deverão ser empregadas três diferentes técnicas, sendo que necessariamente duas delas devem ser da categoria B (SWGDRUG, 2019).

Alguns exemplos de determinações de drogas em matrizes biológicas e não biológicas a partir da combinação de técnicas analítico instrumentais estão apresentadas na Quadro 3.

Quadro 3. Determinações de drogas em matrizes biológicas e não biológicas a partir da combinação de técnicas analítico instrumentais.

Técnica	Drogas	Matriz
UV-VIS	Cocaína (complexada com tiocianato)	Pó de composição predominante orgânica
HPLC-DAD	Cocaína, Cocaetileno, Benzoilecgonina	Urina e soro
HPLC com detector de fluorescência	3,4-Metilenodioximetanfetamina (MDMA)	Pó de composição predominante orgânica
HPLC-DAD	1,4-benzodiazepínicos e metabólitos	Plasma, urina e saliva
GC-FID	Etanol	Saliva
GC-MS	Ácido 11-nor-delta-9-tetrahydrocannabinol	Urina
GC-MS	Cocaína, benzoilecgonina e cocaetileno	Urina

Fonte: Martins; Oliveira (2015).

2.5. TÉCNICAS ANALÍTICAS PARA DETECÇÃO DE DROGAS DE ABUSO

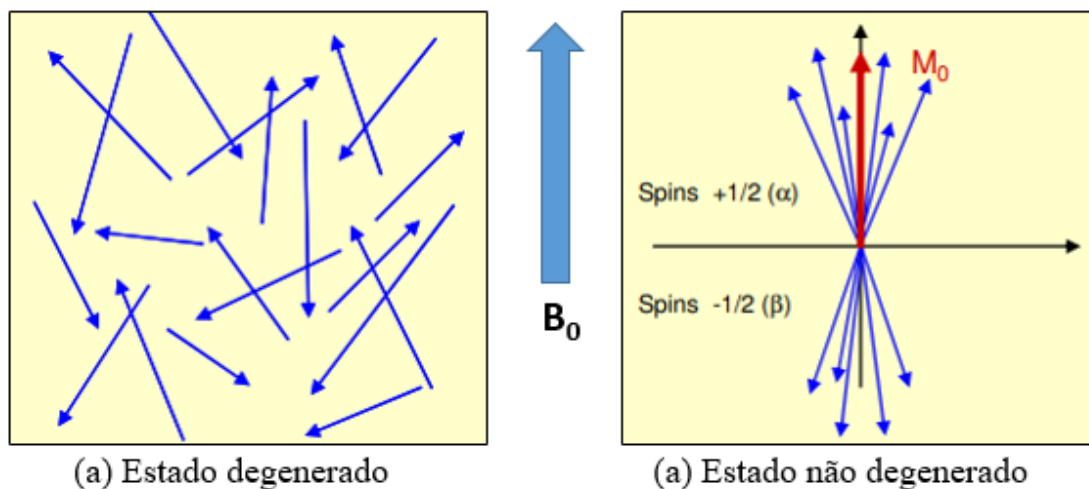
2.5.1. Ressonância magnética nuclear

Os núcleos dos átomos apresentam uma propriedade que pode os diferenciar: o spin. Tal fenômeno ocorre devido a presença de momento angular de spin ou momento magnético. O spin é evidenciado em núcleos com número ímpar de prótons ou nêutrons, sendo os núcleos cujas propriedades magnéticas são mais aproveitadas para fim de análise o ^1H e o ^{13}C . (PANDINO, 2022).

Em uma dada amostra, na ausência de campo magnético externo (B_0), os spins dos núcleos podem se orientar de qualquer forma e, assim, qualquer orientação é possível. Mas, caso seja aplicado um campo magnético externo a núcleos que possuem momentos magnéticos diferentes de zero, os spins se alinham ao campo, podendo adquirir uma orientação de menor energia (paralela) ou uma de maior energia (antiparalela) (RIBEIRO, 2019).

O nível de menor energia é a favor do campo e por isso é chamada de α , enquanto o nível de maior energia é chamado de β , por estar contra o campo magnético. A Figura 1 exemplifica o estado degenerado (a), bem como a quebra de degenerescência (b):

Figura 1. Diagrama dos spins no estado degenerado e após da aplicação de um campo magnético externo.



Fonte: adaptado de Silva (2007).

Na ressonância magnética nuclear (RMN), a variável resposta do equipamento é obtida após a interação da radiação eletromagnética (REM) com os núcleos que apresentam propriedades magnéticas. Para tal, se incide sobre a amostra radiação com comprimento de onda adequado, alterando a orientação do núcleo, passando de uma de menor energia para outra de energia mais elevada, sendo a diferença de energia igual à energia da radiação absorvida. Dessa forma, é importante que os núcleos apresentem momento magnético diferente de zero. Alguns exemplos são: hidrogênio, deutério, ^{13}C , ^{14}N , ^{19}F , ^{31}P . Como o hidrogênio é bastante abundante nos seres vivos, a RMN de prótons ou de hidrogênio encontra bastante aplicações em sistemas biológicos (CHIZHIK *et al.* 2014).

2.5.2. Técnicas vibracionais

As técnicas de espectroscopia vibracionais medem a interação da REM com os movimentos vibracionais moleculares. A resposta é obtida em um espectro vibracional, o qual fornece informações importantes para elucidação da composição química de uma amostra. Dessa forma, tais técnicas têm sido aplicadas em diversas áreas da ciência (LI *et al.* 2014).

2.5.2.1 – Espectroscopia de infravermelho

Ao se direcionar um feixe de luz infravermelha para uma amostra, os comprimentos de onda absorvidos dependem das vibrações moleculares da substância. É com base nessa absorção que é possível elucidar informações químicas e estruturais de uma amostra (GLASSFORD, 2013).

Ao contrário de radiações energéticas como a visível e ultravioleta, a infravermelha (IV) é incapaz de causar transições eletrônicas, devido à sua baixa energia. Dessa forma, a absorção de radiação de infravermelho está limitada a moléculas que possuem diferenças energéticas pequena entre vários estados rotacionais e vibracionais. Para que uma molécula apresente absorção no IV, suas vibrações moleculares devem resultar numa alteração do momento dipolar como consequência de um movimento vibracional ou rotacional, pois dessa forma o campo elétrico da radiação pode interagir com a molécula (SKOOG, 2017).

Nesse contexto, as técnicas vibracionais, como a espectroscopia de infravermelho e Raman, vêm ganhando cada vez mais visibilidade no contexto forense, uma vez que possibilitam obter informações detalhadas sobre o analito. Além disso, destaca-se o fato de ambas as técnicas serem não destrutivas, rápidas e possibilitarem análise quantitativa, o que é essencial na rotina forense (MURO, 2014).

A maneira como os átomos vibram em uma molécula guarda, essencialmente, uma dependência com a massa dos átomos e com a força da ligação química que os prendem, mas também é influenciada pelo meio no qual se encontram (MARTINS ; OLIVEIRA, 2015).

Há duas formas de classificar as vibrações das moléculas: deformações axiais (estiramentos) e deformações angulares. Enquanto os estiramentos envolvem alterações alternadas (aumento e diminuição) da distância internuclear dos átomos da molécula, deformações angulares consistem na mudança do ângulo entre duas ligações.

O número de modos vibracionais possíveis em uma molécula é determinado a partir dos graus de liberdade de vibração. Enquanto uma molécula linear com “n” átomos possui $3n-5$ graus de liberdade, uma molécula não linear possui $3n-6$ graus de liberdade vibracionais. Uma molécula com três átomos como a água apresenta três vibrações fundamentais ($3 \times 3 - 6 = 3$): estiramento simétrico e assimétrico e deformação do tipo tesoura, conforme ilustra a Figura 2 abaixo.

Figura 2. Representação esquemática dos três modos vibracionais fundamentais da molécula de água.



Fonte: Forato (2010).

Espectrofotômetros com transformada de Fourier (FTIR) usam o método matemático (transformada de Fourier) para traduzir os dados brutos (interferograma) no espectro real (SHAMEER ; NISHATH , 2019). Além disso, apresentam uma série de vantagens frente aos clássicos espectrofotômetros IV convencionais, com maior operacionalidade, exatidão e sensibilidade (SKOOG, 2017).

Outra técnica desenvolvida recentemente que vem ganhando grande destaque em diversos campos de aplicação é a espectroscopia ATR-FTIR. Ela se baseia na reflexão interna total de um feixe de radiação infravermelha no interior de um cristal. Nesse processo, a radiação penetra de maneira superficial a amostra (onda evanescente). Após a interação com a amostra, ela é refletida diversas vezes até o fim do cristal (SILVA, 2013).

A espectroscopia ATR-FTIR é preferida à espectroscopia FTIR em diversos campos de aplicação. Isso se deve ao fato do seu caráter não destrutivo, da sua facilidade de aplicação, bem como da possibilidade de realizar análises rápidas e de baixo custo. Além disso, o caráter não destrutivo da técnica possibilita ao cientista forense a possibilidade de preservar a integridade de amostras que indiretamente firmam o valor probatório da prova (LEE, 2017).

2.5.2.2. Espectroscopia Raman

A espectroscopia Raman vem ganhando grande importância no contexto forense, pois uma das grandes vantagens da técnica é possibilitar análises não invasivas. Ou seja, não é necessária a remoção de fragmentos do objeto, tampouco preparo da amostra. Ademais, também é uma técnica não destrutiva, pois se baseia na interação da matéria com um feixe de radiação laser de baixa intensidade, não provocando alterações químicas ou físicas no objeto em análise, preservando, assim, a integridade dos vestígios analisados (MARTINS; OLIVEIRA, 2015).

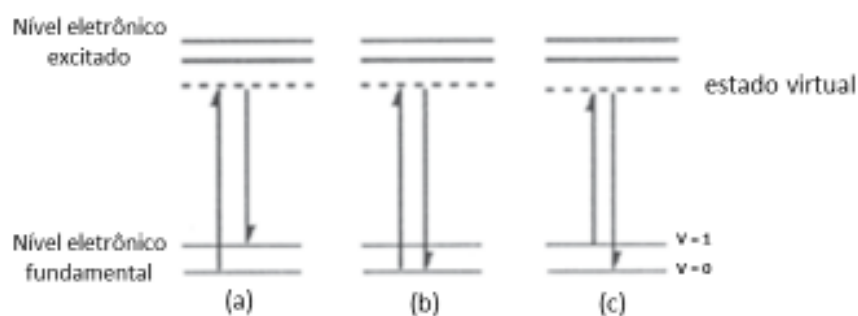
Ao contrário das demais técnicas espectroscópicas, a espectroscopia Raman se baseia no espalhamento da REM e não na sua absorção. Ao se incidir luz, essa poderá se espalhar, o que pode alterar tanto a direção de propagação como a energia da mesma. Os espectros Raman são obtidos a partir da irradiação da amostra com uma potente fonte de laser de radiação monocromática no visível ou no infravermelho próximo, os quais fornecem informações complementares aos correspondentes no IR (WANG *et al.* 2016).

O campo elétrico da radiação incidente interage com a nuvem eletrônica das moléculas, resultando num fenômeno chamado de polarização (criação de um polo induzido na molécula). Esse dipolo criado possui a mesma frequência da radiação incidente e, por consequência, emitirá radiação eletromagnética em todas as direções, excetuando a do eixo do dipolo. Chama-se de polarizabilidade a facilidade com que uma nuvem eletrônica pode ser afetada por um campo elétrico externo. Para que ocorra espalhamento inelástico é necessário que haja mudança da polarizabilidade da molécula durante a vibração dos átomos da substância em questão (SEBBEN, 2021).

A Figura 3 exemplifica os tipos de espalhamento que podem ocorrer. Após a interação do campo elétrico da luz com a matéria, que é levada até um estado virtual (estado excitado). Uma vez no estado excitado, a molécula pode relaxar voltando ao estado de vibração original (espalhamento elástico ou Rayleigh), ou pode, ainda, retornar a um estado de energia diferente (espalhamento inelástico).

No espalhamento inelástico (o que, de fato, interessa à técnica) pode-se ter como resultado tanto um fóton de menor energia como um fóton de maior energia. No primeiro caso, o fóton incidente encontra a molécula em um estado vibracional fundamental ($v=0$) e o fóton espalhado a deixa em um estado vibracionalmente excitado (Figura 3a); De maneira semelhante, pode-se entender o segundo caso, pois naturalmente existe um número finito de moléculas que, nas condições ambientes, já se encontram em um estado vibracionalmente excitado (Figura 3a) daí o retorno da molécula de um estado virtual a um estado fundamental resulta em um fóton de maior energia. A diferença de energia entre o fóton incidente e o espalhado corresponde, portanto, à energia necessária para excitar esse nível vibracional (FARIA, 1996).

Figura 3. Possibilidades de espalhamento: (a) espalhamento inelástico (região Stokes); (b) espalhamento elástico (Rayleigh); (c) espalhamento inelástico (região anti-Stokes).



rv

Fonte: adaptado de Faria (1996).

Os dois espalhamentos apresentados na Figura 3 dão origem a dois espectros diferentes. Quando o fóton espalhado possui menor energia que o fóton incidente, dá-se origem ao espectro Raman na região Stokes. Por outro lado, quando o fóton espalhado possui maior energia que o fóton incidente, dá-se origem ao espectro Raman na região anti-Stokes (RODRIGUES, 2012).

Como há apenas uma pequena população de moléculas que já se encontram naturalmente excitadas, há uma menor probabilidade de um espalhamento anti-Stokes e por consequência a intensidade das bandas nessa região do espectro é bem menor que as da região Stokes (BASÍLIO, 2020).

2.5.3. Técnicas cromatográficas

A cromatografia é um processo de separação de substâncias químicas presentes em uma mistura, na qual os compostos são separados uns dos outros. Para tal, a mistura é passada por uma coluna, a qual retém alguns compostos por mais tempo que outros. O solvente que se move através da coluna (fase móvel) pode ser um líquido ou um gás, o que dá origem a duas diferentes técnicas: a cromatografia líquida (CL) do inglês *liquid chromatography* (LC) e a cromatografia gasosa (CG) do inglês *gas chromatography* (GC). Já a substância fixa dentro da coluna (fase estacionária) pode ser um líquido, um sólido, ou ainda um líquido que está geralmente ligado covalentemente às partículas sólidas ou às paredes no interior de uma coluna capilar oca (HARRIS, 2015).

Na cromatografia gasosa, os componentes da instrumentação consistem em: reservatório de gás de arraste, forno, coluna cromatográfica, sistema de injeção e detector. A

coluna cromatográfica, por exemplo, é composta pela fase estacionária, a qual é a principal responsável pela separação dos analitos em uma análise e um tubo longo, que pode ser constituído de aço inox, vidro, sílica fundida, alumínio, PTFE (NASCIMENTO *et al.* 2018).

Já o detector é responsável por gerar um sinal elétrico proporcional à quantidade de mols de analito que chega até ele. Esse sinal é traduzido na forma de gráfico. A área do pico é diretamente proporcional à concentração e isso permite que se estabeleça uma relação linear entre a área do pico e a concentração. Os principais detectores para cromatografia gasosa são o por condutividade térmica (TCD), ionização em chama (FID), captura de elétrons (DCE) e espectrômetro de massas. Os detectores se diferenciam pela sua seletividade, sensibilidade e pela compatibilidade com o gás de arraste (NASCIMENTO *et al.* 2018).

2.5.4. Espectrometria de massas

A espectrometria de massas usa a relação carga massa de íons em fase gás para identificar compostos. Um espectrômetro de massa é o mais poderoso detector existente para a cromatografia, pois possui alta sensibilidade. Além disso, fornece informações tanto quantitativas como qualitativas, sendo possível, inclusive a separação de compostos com tempos de retenção semelhantes (HARRIS, 2015). Metodologias que usam técnicas cromatográficas acopladas ao espectrômetro de massa conseguem realizar análise quantitativa a uma sensibilidade em mg.L^{-1} (LA MAIDA *et al.* 2021).

Os equipamentos chamados espectrômetros de massas são compostos basicamente por um sistema de introdução de amostras, fonte de ionização, analisador de massas e detector. Em alguns casos, a ionização buscada deve ser suave e não induzir a fragmentação do analito, pois dessa forma é possível atribuir a massa molecular exata, bem como facilita a visualização e atribuição das espécies (DOMINGUES, 2015).

Um equipamento é composto por basicamente três componentes: um sistema de ionização, um analisador de massas e um detector. Atualmente, existem diversos tipos de fontes ionização e alguns exemplos estão apresentados no Quadro 4.

Quadro 4. Exemplos de fontes de ionização.

Técnica de ionização	Agente de ionização
Impacto de elétrons (EI)	Elétrons energéticos
Dissociação induzida por colisão ou <i>Collision induced dissociation</i> (CID)	Gás inerte
Ionização química (CI)	Íons de um gás reagente
Ionização por campo elétrico (FI)	Eletrodo em potencial elétrico alto
Luz síncrotron	Fótons
Dessorção por campo elétrico (FD)	Eletrodo em potencial elétrico alto
Ionização por Electrospray (ESI) Campo elétrico intenso	Campo elétrico intenso

Fonte: Rodriguez (2003).

A fonte de íons de impacto de elétrons é a mais utilizada. As moléculas na fase gasosa são ionizadas por colisão com elétrons energéticos. Esse choque violento elétron/molécula resulta na fragmentação da molécula, a qual segue para o analisador. As amostras podem ser um fluido gasoso de um cromatógrafo gasoso, por exemplo (CHAIT, 1972).

2.6. PREPARO DE AMOSTRAS

Alguns dos materiais que são encaminhados para perícia criminal podem se apresentar em concentrações muito baixas (a níveis traço). Além disso, os compostos de interesse (analitos) podem estar na presença de outros materiais que podem interferir nos nossos resultados analíticos (interferentes), a exemplo do que acontece com uma droga ou metabólito presente em uma amostra de sangue. Ou ainda estar em uma fase que não é compatível com a técnica instrumental que será usada por exemplo, na forma sólida em situação em que a técnica instrumental adequada exige apresentação na forma líquida (QUEIROZ, 2001).

As técnicas mais comumente utilizadas para extração e/ou pré-concentração de compostos presentes em fluidos biológicos são: extração líquido-líquido (ELL) ou do inglês *liquid-liquid extraction* (LLE), extração em fase sólida (EFS) do inglês *solid extraction* (SPE), microextração em fase sólida (SPME), extração com fluido supercrítico, extração por headspace (HS), e extração com membranas sólidas ou líquidas. Tais técnicas têm sido automatizadas para uso em análises de rotina, porque além de eliminar erros humanos de manipulação, diminuem o tempo de assistência do analista durante a análise, bem como evitam

o risco de contato com substâncias nocivas à saúde, além de aumentar o número de análises de amostras por tempo (QUEIROZ, 2001 ; BORDIN, 2015).

3. MATERIAIS E MÉTODOS

O trabalho em questão foi desenvolvido a partir de uma revisão bibliográfica em grandes bancos de pesquisa, como Google Scholar, portal de periódico da CAPES e *ScienceDirect*, bem como criou embasamento a partir de revistas digitais, sites institucionais e notícias publicadas na internet. A metodologia em questão foi dividida em três grupos de dados, quais sejam:

I) Pesquisa científica voltada para a coleta de informações sobre NSP, com foco no contexto global e nacional;

II) Pesquisa científica voltada para coleta de informações sobre as técnicas analíticas aplicadas à análise de catinonas sintéticas;

Para o grupo de dados I, a pesquisa foi feita a partir da busca de palavras chaves como “Novas Substâncias Psicoativas” e “*New Psychoactive Substances*”. A coleta de dados foi feita observando a relevância das problemáticas no contexto forense, para que se entenda como as NSP afetam o trabalho de pesquisadores, peritos criminais e outras profissões associadas ao contexto forense, jurídico e social.

Para tal, também foi necessário entender a evolução das legislações nacionais e internacionais. Nesse caso, a coleta de dados foi feita a partir dos sites institucionais como ANVISA, UNODC e *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction* (EMCDDA).

Para o grupo de dados II, coletou-se informações de trabalhos acadêmicos e científicos, bem como de sites institucionais como ANVISA, UNODC, EMCDDA. Para tal, foi necessário buscar por palavras chaves que remetem às principais técnicas analíticas, juntamente com as palavras “catinonas sintéticas”, ou em inglês “*synthetic cathinones*”.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

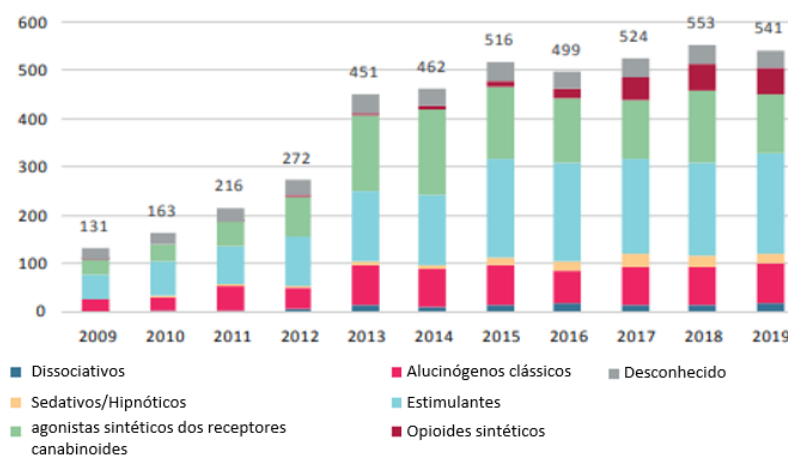
As primeiras páginas desse trabalho se dedicam a uma pesquisa bibliográfica acerca da problemática das NSPs tanto no contexto global como nacional, mostrando os avanços legais e contextualizando com o trabalho do químico forense.

4.1. NSP NO BRASIL E NO MUNDO

Apesar dos notórios avanços acerca do controle proposto pelos governantes ao redor do mundo, a problemática associada às NSPs continua em evidência, dada a velocidade alarmante com que se proliferam. Segundo dados atualizados da UNODC, até o mês de agosto de 2021, um total de 1049 NSPs já haviam sido devidamente identificadas e reportadas por 133 países ao redor do globo. Observa-se, dessa forma, que o mercado global continua marcado pela emergência de um grande número de novas substâncias, as quais pertencem a diferentes grupos químicos.

Fazendo uma comparação com dados ao longo da última década, a partir da última publicação do *The Global SMART Programme* da UNODC, a problemática fica ainda mais evidente: no ano de 2009 foram reportadas 131 NSP ao UNODC, sendo que até o ano de 2019, 541 NSP foram reportadas (Figura 4). Tal fato implica em um aumento de mais de 300% no número de substâncias detectadas de 2009 a 2019.

Figura 4. Número de NSPs por ano e classe.



Fonte: adaptado de UNODC (2021).

A análise dos números na última década revelou também que, apesar de crescerem até o ano de 2015, a partir de tal ano houve uma estabilização no número de substâncias detectadas pela primeira vez, chegando até a diminuir no ano de 2016.

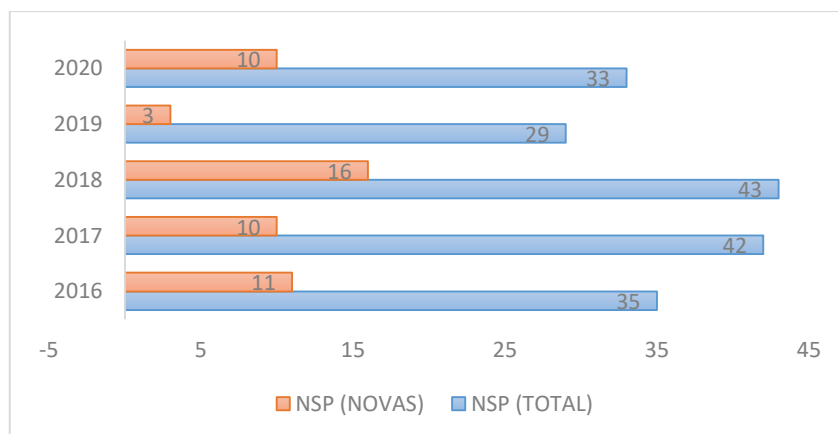
Sobre essa estabilização, o “Relatórios de Drogas Sintéticas” da Polícia Federal de 2021 cita: “as causas desta redução não são claras, mas podem refletir os resultados de esforços contínuos para controlar o crescimento das novas substâncias mundialmente, bem como iniciativas legislativas na China, a principal produtora mundial de NSP.”.

Além disso, em termos de efeitos químicos, as NSPs disponíveis no mercado possuem efeitos bem semelhantes aos das substâncias sobre controle internacional, tais como cocaína, heroína, LSD, MDMA (*ecstasy*) e metanfetamina. Em termos de efeitos, o grupo das drogas estimulantes foi o mais reportado até dezembro de 2021, seguido dos agonistas sintéticos dos receptores canabinoides e alucinógenos clássicos, destacando-se o aumento recente dos opióides sintéticos (UNODC, 2021).

A Figura 5 demonstra um comparativo sobre a quantidade de NSP e a quantidade de NSP identificadas pela primeira vez nos anos de 2017, 2018, 2019 e 2020, com base nos dados dos “Relatórios de Drogas Sintéticas” da Polícia Federal dos diferentes anos. Os dados para elaboração dos laudos foram coletados a partir dos laudos emitidos pelas unidades de criminalística da polícia em todo território nacional nos anos de 2016 a 2020.

Para exemplificar, no Brasil, segundo o “Relatório de Drogas Sintéticas” da Polícia Federal, elaborado em 2021, no ano de 2020 foram identificadas 33 novas substâncias psicoativas, sendo 10 substâncias identificadas pela primeira vez. Foram elas: 2-fluoro-desclorocetamina, MD-PV8, 3-CDC, 4F-MDMB-BINACA, 5-MeO-DMT, bufotenina, 6-Br-DMPEA, N,N-Dietilpentilona, N-butilhexedrona e N-etilheptedrona.

Figura 5. Número de NSPs novas e totais reportadas em laudos da Polícia Federal por ano.

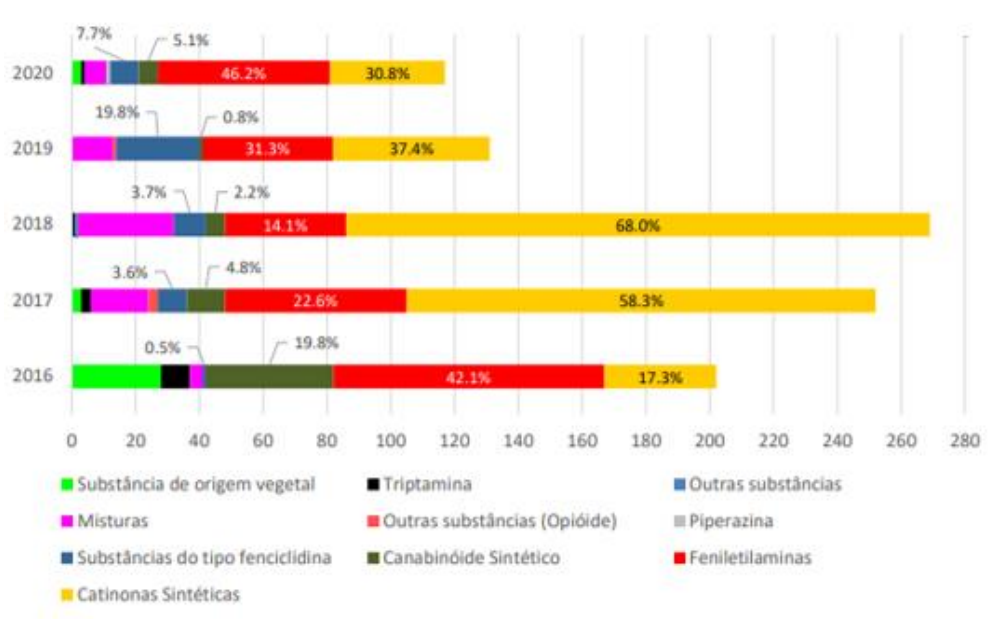


Fonte: adaptado dos Relatórios de drogas sintéticas da Polícia Federal (2017, 2018, 2019, 2020 e 2021).

Analisando a Figura 5, percebe-se que o Brasil parece seguir a tendência mundial da estabilização do número de NSP anuais, uma vez que, a partir de 2016 houve uma diminuição, em tal parâmetro já que o número de NSP de 2016 foi igual ao de 2020. Além disso, quando comparado a anos anteriores a 2016, nota-se uma estagnação.

Outra comparação importante, para que se entenda quais classes de NSP apresentam maior relevância no contexto nacional, é a da análise da quantidade por classe: triptaminas, aminoidanos, feniletilaminas, piperazinas, canabinóides sintéticos, opioides sintéticos, catinonas sintéticas, substâncias de origem animal, substâncias do tipo cetamina e fenciclidina e outras substâncias. A Figura 6 traz uma comparação entre as classes de NSP ao longo dos últimos quatro anos.

Figura 6. Número de NSPs por classes ao longo dos últimos quatro anos.



Fonte: Relatório de drogas sintéticas da Polícia Federal (2021).

Como é possível perceber na Figura 6, o grupo das feniletilaminas teve o maior número de Laudos produzidos sobre NSP de 2019 a 2021. O grupo das catinonas sintéticas também apresentam protagonismo em território nacional: nos anos de 2017 e 2018 o grupo liderava com o maior número de laudos produzidos entre as classes de NSP e como se pode ver, apesar de serem o segundo grupo com maior número de laudos, em 2019 houve uma acentuada queda nesse número. O grupo das substâncias tipo cetamina ou fenciclidina é o terceiro grupo com

maior número de laudos desde 2019, enquanto os canabinoides sintéticos ocupa a quarta posição atualmente.

4.1.2. Avanço na detecção e controle das nsp no brasil

No Brasil, destaca-se o objetivo da Portaria SVS/MS nº 344/98 da ANVISA que é o de controlar o comércio de produtos psicotrópicos sejam eles proscritos ou não. Em se tratando de drogas proscritas, é extremamente proibido seu uso, fabricação e comércio. Acontece que as atualizações da portaria não conseguem acompanhar o ritmo frenético de criação das NSP e diversas discussões relacionadas a essas drogas têm sido amplamente pautadas com o intuito de aperfeiçoar a classificação de substâncias sujeitas a controle especial (RDC Nº 175, DE 19 DE SETEMBRO DE 2017).

Os países que são afetados pelas NSP realizam seu controle a partir da inclusão individual de seu nome em uma lista, ou seja, uma listagem nominal, muitas vezes antes mesmo de ser controlada internacionalmente. Acontece que, em alguns casos, a inclusão de uma nova substância na lista se dá por meio de longos processos legislativos. Dessa forma, uma solução encontrada por alguns países que apresentam um elevado número de NSP em seu território foi a de realizar um controle genérico das substâncias. Tal controle tem como alvo a estrutura molecular central e é feita com base no detalhamento da legislação das variações aceitáveis na estrutura da molécula, especialmente os grupos substituintes em posições específicas da molécula. (1º INFORME DO SUBSISTEMA DE ALERTA RÁPIDO SOBRE DROGAS (SAR), 2022).

No Brasil, um grande avanço nesse contexto veio com a publicação da RDC nº 79, de 23 de maio de 2016, a partir da qual, seguindo uma tendência mundial, o país passou a adotar o sistema genérico de classificação aliado à listagem nominal de substâncias. A norma incluiu 10 classes estruturais genéricas dos canabinóides sintéticos na Lista de Substâncias Psicotrópicas de uso proscrito (F2) da Portaria SVS/MS nº 344/98, incluindo também seus possíveis substituintes e tornando proibidas quaisquer substâncias canabimiméticas que se enquadrem em tais classes estruturais

Dessa forma, o controle por listagem de substâncias passou a ser acompanhado de um novo sistema: o sistema de controle genérico por classes estruturais. Tal controle existe atualmente para as classes dos canabinoides sintéticos, catinonas sintéticas e feniletilaminas. (RDC Nº 734, DE 11 DE JULHO DE 2022).

4.1.2.1. *Projeto minerva*

O projeto Minerva foi criado em 2019 com o intuito de fortalecer a química e a toxicologia forense visando à redução da oferta de drogas. Cita-se como frentes do projeto: ações de capacitação de peritos estaduais e distritais na manutenção preventiva de equipamentos, na identificação de NSP e na toxicologia forense. Os cursos do projeto são ministrados por especialistas da área e por peritos criminais federais, abrangendo tanto aulas teóricas como práticas em laboratórios. Mas além da qualificação de peritos, atua-se também na aquisição de padrões analíticos, na elaboração de recomendações técnicas, bem como na realização de ensaios de proficiência.

4.1.2.2. *Formulário de notificação*

Outro passo importante foi tomado em 2019 quando a ANVISA lançou o chamado formulário de notificação de NSP. Essa ferramenta tem como objetivo possibilitar o canal de comunicação direta entre a Agência e os laboratórios forenses vinculados à Polícia Federal ou vinculados às Secretarias de Segurança Públicas dos Estados e do Distrito Federal. Dessa forma, quando há a identificação de NSP circulando no território brasileiro, essa informação pode ser comunicada rapidamente ao órgão sanitário, garantindo celeridade à inclusão de NSP na lista de substâncias proscritas da Portaria SVS/MS nº 344/98 (ANVISA, 2019).

4.1.2.3 - *Subsistema de alerta rápido sobre drogas*

Um outro grande avanço recente foi o lançamento do 1º Informe do Subsistema de Alerta Rápido sobre Drogas (SAR). Criado pelo Governo Federal do Brasil, o subsistema foi criado em caráter experimental pela Resolução n. 6 de 2021, do Conselho Nacional de Políticas de Drogas (CONAD). Seu principal objetivo é a coleta e produção de dados e informações, as quais possibilitem, por meio de monitoramento, a avaliar e responder ameaças sociais à saúde pública. Trata-se de um mecanismo de vigilância que busca lidar com problemas que surgiram a partir do desenvolvimento da química no âmbito do desenvolvimento de drogas, principalmente no do surgimento de novas substâncias psicoativas (1º INFORME DO SUBSISTEMA DE ALERTA RÁPIDO SOBRE DROGAS (SAR), 2022).

O SAR funciona agregando dados epidemiológicos das áreas de saúde e segurança pública, além das informações sobre as novas substâncias psicoativas e outros fenômenos

emergentes sobre drogas. Isso tudo facilita a tomada de decisão e o desenvolvimento de intervenções rápidas. O SAR opera nas seguintes etapas: detecção, caracterização, análise de riscos e geração de alerta. A etapa de detecção visa a descoberta e identificação de novas substâncias e/ou nova demanda de drogas e padrões de oferta. A etapa de caracterização busca detalhar a droga sob diferentes aspectos, quais sejam: composição química, formas de apresentação, riscos para a saúde, situação jurídica, efeitos toxicológicos, dentre outros. Na etapa de análise de riscos, todas as informações e os dados são avaliados por grupo de especialistas de diversas áreas do conhecimento com intuito de gerar um alerta de informações quanto aos riscos e relevância das drogas. Já na geração de alerta o intuito é a emissão de um aviso ou advertência que contenha informações de interesse público sobre a emergência de uma nova substância psicoativa (1º INFORME DO SUBSISTEMA DE ALERTA RÁPIDO SOBRE DROGAS (SAR), 2022).

4.2. CATINONAS SINTÉTICAS

As catinonas sintéticas derivam da catinona, principal componente encontrado nas folhas da *Catha eduli*, a planta khat. As primeiras ocorrências conhecidas de catinonas sintéticas ocorreram na Europa em meados dos anos 2000, mas, apesar disso, a síntese dessas drogas teve início em meados dos anos 1920, sendo a metacatinona a primeira delas em 2018, seguida da mefedrona sintetizada em 1929 (KELLY, 2011).

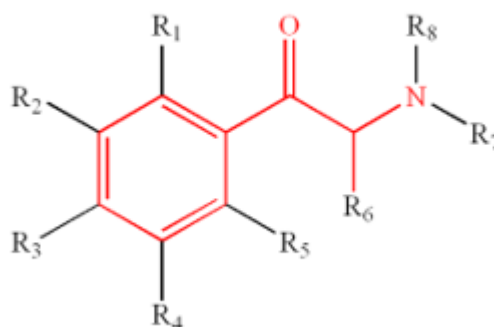
Devido aos seus efeitos estimulantes e empátogênicos, se apresentaram como uma alternativa popular para as drogas de abuso tradicionais, como MDMA (ecstasy) e a metanfetamina. Algumas catinonas sintéticas são: mefedrona (4-metilcatinona), MDPV (3,4-metilenodioxipirovalerona), 3-FMC (3-fluorometacatinona), 4-FMC (4-fluorometacatinona), bufedrona (α -metilamino-butiropfenona), butilona (β -ceto-N-metil-3,4-benzodioxilibutanamina), metedrona (4-metoximetacatinona) e nafirona (naftilpirovalerona) (KATZ, 2014).

As NSP desse grupo são geralmente distribuídas em formas de pó branco, cristais ou cápsulas, mas também podem ser comercializadas na forma de comprimidos, a qual é menos comum. A sua ingestão pode se dar por via oral (no caso de cápsulas, comprimidos e soluções aquosas) ou nasal (no caso de pós) (PIEPRZYCA, 2020).

Como se pode perceber na Figura 7, o que caracteriza uma catinona é a presença do grupo cetona na posição β da cadeia lateral. Todos os derivados da catinona até então conhecidos possuem como radicais cadeias simples alifáticas (N-alquilados), ou o nitrogênio

faz parte de um anel pirrolidinico, sendo que a maioria é produzida como sais de cloridrato (EMCDDA, 2015).

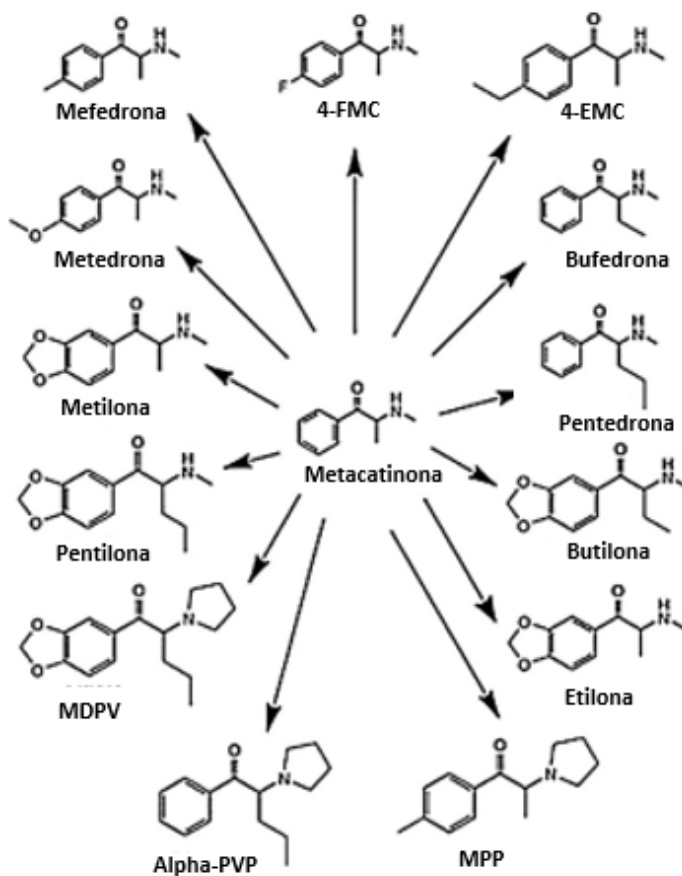
Figura 7. Estrutura geral de uma catinona sintética.



Fonte: EMCDDA (2015).

A Figura 8 mostra as estruturas químicas de algumas catinonas sintéticas derivadas da metacatinona.

Figura 8. Estrutura química de algumas catinonas sintéticas derivadas da metacatinona.



Fonte: adaptado de KATZ (2014).

4.3. DESAFIO ANALÍTICO NA DISCRIMINAÇÃO DE CATINONAS SINTÉTICAS E ANFETAMINAS

A catinona e seus derivados estão relacionados intimamente com a família das anfetaminas. A Figura 9 abaixo traz uma comparação entre a estrutura molecular da molécula mais simples de cada grupo:

Figura 9. Estruturas químicas: (a) metanfetamina; (b) metacatinona.



Fonte: Autor.

Como se pode perceber, a diferenciação das estruturas se dá pelo grupo β -cetona presente nas catinonas. Nos testes presuntivos, como os colorimétricos, a detecção pode ser feita, pois a diferenciação se dá com base na reação química de grupos funcionais, mas vários resultados falsos positivos são possíveis (PHILP, 2016).

Já para confirmação dos testes presuntivos, uma das possibilidades é utilizar a espectrometria de massas (MS), pois a técnica fornece fragmentações características para anfetaminas e catinonas. Para a separação, o uso de técnicas cromatográficas é possível, uma vez que o grupo β -cetona altera a polaridade, tornando-as mais polares (menos lipofílicas) (GERACE *et al.* 2019; MERCIECA *et al.* 2018).

Outras opções para distinguir as classes de drogas envolvem o uso da RMN, espectroscopia IR, dentre outras.

As principais dificuldades na análise em amostras biológicas estão relacionadas aos interferentes da matriz e as baixas concentrações normalmente encontradas em amostras reais, sabendo que apenas pequenas doses são necessárias para proporcionar efeitos psicoativos (CUNHA *et al.* 2020).

4.4. DESAFIO ANALÍTICO NA ANÁLISE PRELIMINAR DAS CATINONAS SINTÉTICAS

4.4.1. Análise por imunoensaio

A técnica de imunoensaio, utilizada para triagem de drogas apresenta limitações na detecção das novas catinonas sintéticas. A técnica que já é bastante utilizada para a maioria das anfetaminas, não detecta uma vasta quantidade de catinonas sintéticas em matrizes como o plasma, soro e urina. A capacidade limitada de detecção se relaciona também com a necessidade de se desenvolver anticorpos e otimizar imunoinsaos comerciais para novos compostos (ELLEFSEN, 2016).

Swortwood (2014) investigou a reatividade cruzada de algumas NSP, incluindo nove catinonas sintéticas no soro contra 16 kits de ensaio imunoenzimático (ELISA), mostrando que a maior parte dos testes de imunoensaio populares de drogas geralmente não são eficazes para análise de NSP. O trabalho também antecipou o que aconteceria futuramente: métodos presuntivos provavelmente seriam desenvolvidos por técnicas mais seletivas, como a espectrometria de massas de alta resolução.

Apesar da dificuldade, alguns estudos trazem a possibilidade de utilizar kits de ensaio ELISA comercialmente disponíveis, tradicionalmente aplicados para anfetaminas tradicionais. Ellefsen (2016) investigou a reatividade cruzada de 94 NSP na urina, dentre elas, 33 catinonas sintéticas com cinco diferentes kits ELISA comercialmente disponíveis. Dessa forma, foi possível determinar a que concentração as substâncias reagiriam de forma cruzada para cada kit. O problema é que, apesar de indicar alguma reatividade cruzada nos ensaios, a concentração das catinonas detectadas é na ordem de 10-100 $\mu\text{g.mL}^{-1}$, impossibilitando a análise da maioria das amostras reais, as quais geralmente são bem menores.

Nesse contexto, foi preciso o desenvolvimento de técnicas de imunoensaio mais sensíveis e seletivas. Atualmente, existem algumas opções no mercado para detecção de catinonas sintéticas como a mefedrona, a metacatinona, a 4-FMC, 3-FMC, MDPV, 3,4-metilenodioxo- α -pirrolidinobutirolfenona (MDPBP), bem como de alguns de seus metabólitos. Acontece que, apesar da viabilidade analítica, a possibilidade de resultados falsos negativos é uma realidade, podendo ser justificada pela baixa reatividade cruzada para algumas catinonas, demonstrando que talvez seja difícil ou até mesmo impossível a detecção de algumas substâncias do grupo (ZUBA, 2018).

Dessa forma, apesar das inúmeras vantagens que a técnica apresenta, quais sejam: alta sensibilidade, testes relativamente simples, resultados obtidos de maneira rápida e possibilidade

de realizar testes tanto *in loco* como em laboratório (como no método ELISA), a baixa especificidade da técnica leva a resultados falsos positivos e negativos.

Além disso, a emergência de novas substâncias no mercado de drogas exige o desenvolvimento de novos testes de reatividade cruzada, uma vez que não se pode garantir que uma técnica previamente validada para determinado grupo de drogas possa ser capaz de detectar substâncias derivadas da catinona.

4.4.2. Análise por testes colorimétricos

Testes colorimétricos são bastante utilizados como métodos presuntivos para diversas drogas. Das vantagens dos métodos colorimétricos, talvez a mais relevante seja a simplicidade e a velocidade com que um analista pode realizá-lo. Além disso, boa parte dos testes são bastante sensíveis e, sendo assim, uma pequena quantidade de amostra pode ser detectada. No mundo real, amostras geralmente podem conter uma mistura de substâncias diferentes e as cores observadas devem ser interpretadas com cautela (UNODC, 2006).

Em estudo realizado pela UNODC foi mostrado que os testes colorimétricos foram os mais utilizados para análise presuntiva para drogas de abuso no período de 2014 a 2016. Os dados foram avaliados em 181 laboratórios espalhados em 67 países diferentes (UNODC, 2015).

Apesar de bastante difundidos para a análise de drogas lícitas e ilícitas tradicionais, atualmente não existe uma metodologia regulamentada para identificação presuntiva de catinonas sintéticas.

Cuypers *et al.* (2015) avaliaram testes colorimétricos presuntivos disponíveis comercialmente pela “MMC International BV”, partindo-se de reagentes tipicamente utilizados nos testes, como Marquis, Scott, Mecke, Simon e Mandelin. O estudo foi realizado com 80 substâncias diferentes, das quais 40 eram NSPs (33 anfetaminas, 4 catinonas sintéticas, 2 piperazinas e 5 canabinoides sintéticos). As demais substâncias eram fármacos, drogas e agentes de corte comuns. Utilizando reagente de Mecke, o qual consiste em uma mistura de ácido sulfúrico concentrado e ácido selenoso, a coloração marrom-amarelada surgiu para a presença de feniletilaminas e algumas catinonas sintéticas. O teste, que foi descrito inicialmente com o intuito de detectar opióides sintéticos, mostrou que falsos-positivos são uma consequência do fato de tal teste não ser capaz de especificar tais classes de drogas.

O trabalho supracitado propõe, então, um fluxograma para análise das diferentes classes de NSP, no qual, a partir do uso de pelo menos três testes colorimétricos distintos, a

identificação de qualquer uma das NSPs estudadas pode ser feita. Isso comprova que, apesar da detecção de NSPs, como as catinonas sintéticas, por métodos clássicos ser possível, há uma limitação associada, principalmente em misturas com mais de um tipo de NSP.

Toole *et al.* (2012) estudaram a viabilidade de aplicação de testes colorimétricos para identificação de metacatinona e seus derivados. O estudo mostrou que os reagentes de Marquis e de Liebermann são os mais adequados para análise de 11 catinonas sintéticas estudadas, dentre elas a mefedrona e a N,N-dimetilmetcatinona (N,N-DMC). Nos dois testes, colorimétricos houve a formação de produtos de coloração amarela intensa. No caso do reagente de Liebermann também houve formação de produtos laranjas após a reação com a mefedrona. De todas catinonas estudadas, apenas a 3-FMC não reagiu em teste algum.

Apesar das tentativas em usar técnicas colorimétricas já consolidadas para outras substâncias tradicionais, outras metodologias têm sido desenvolvidas ao longo dos anos para detecção das catinonas sintéticas.

Uma alternativa de teste colorimétrico proposta consiste na reação com o cobre (II)-2,9-dimetil-1,10-fenatrolina (Cu(II)-neocuproína). A metodologia se mostrou eficiente para 39 das 44 catinonas sintéticas estudadas e se baseia na redução do reagente de cobre (II) a cobre (I) na presença da droga. A reação produz um complexo de cor amarelo-alaranjada que possibilita a identificação da substância em análise (PHILP *et al.*, 2016).

A metodologia ressalta a dificuldade no desenvolvimento de técnicas colorimétricas que não apresentem resultados falso negativos (uma vez que nem todas as 44 catinonas foram detectadas). Os resultados falsos positivos foram avaliados diante de substâncias adulterantes e outras drogas recreativas e se mostrou eficaz, pois, das 83 substâncias avaliadas, apenas 10 deram resultado positivo (distinguível de um positivo verdadeiro).

A técnica mostrou poder ser promissora para análises em laboratórios forenses, mas o fato de necessitar em um procedimento de adição de três reagentes separados com posterior aquecimento durante 10 minutos demonstrou inviabilidade para aplicações *in loco*.

4.4.3. Outras técnicas para análise presuntiva

Técnicas clássicas para análise presuntiva como as colorimétricas e de imunoensaio, apesar de apresentarem baixo custo, simplicidade operacional e boa sensibilidade podem apresentar, em alguns casos, baixa seletividade. Como discutido, além da possibilidade de não detecção de todas as catinonas sintéticas conhecidas (o que leva a resultados falso negativos), a semelhança estrutural das catinonas sintéticas com outras classes de drogas, como a das

feniletilaminas, por exemplo, pode levar a resultados de falsos positivos, dificultando a correta identificação das substâncias ali presentes.

Nesse sentido, outras técnicas têm se mostrado como uma boa opção na hora dos testes presuntivos. Um exemplo é o uso da espectroscopia de mobilidade iônica (IMS). A IMS também é um poderoso método analítico utilizado para detecção das NSP no próprio local. Cita-se como vantagens sua alta sensibilidade, o que permite que os analitos sejam detectados em matrizes com pouca preparação de amostra, o tempo de análise rápido e facilidade no manuseio. Tudo isso permite que o IMS móvel opere em pontos de segurança como aeroportos ou nas prisões. (JOSHI *et al.* 2014).

Como desvantagem, pode-se citar a falta de força na identificação, pois apenas os valores de mobilidade reduzida que estejam na base de dados dos padrões de referência fornecem dicas sobre a substância. Desse modo, pode ocorrer resultados falso-positivos devido aos componentes da matriz.

A análise da viabilidade de tal técnica aplicada a algumas catinonas sintéticas e outras substâncias psicoativas semelhantes foi estudada por Joshi *et al.* (2014). O estudo em questão discutiu a viabilidade da técnica para 13 catinonas sintéticas típicas, mostrando ser uma opção rápida e eficiente das catinonas, uma vez que foi possível detectar pelo menos uma delas em 77% das amostras analisadas. Apesar da possível detecção das catinonas, infelizmente algumas feniletilaminas foram detectadas, gerando falsos positivos.

Os autores também investigaram o possível uso de um IMS de alto desempenho (HPIMS) de ionização por eletrospray (ESI), mostrando que a técnica possibilita vantagens na ionização direta da amostra, bem como possibilita uma maior resolução para a análise.

A grande limitação da técnica fica evidente: à medida que o número de NSPs aumenta, é necessário atualizar o banco de dados, pois um pico no espectro de mobilidade pode pertencer a qualquer composto psicoativo que não esteja ali presente. Acontece que, aumentando o número de substâncias no banco de dados, mais falsos positivos ocorrerão. No entanto, é preciso salientar que o objetivo da técnica é detectar substâncias ilícitas presentes em amostras apreendidas.

A espectrometria de massa empregando fonte de ionização por eletrospray (DESI-MS) também mostrou viabilidade para detecção e análise química da mefedrona. A grande vantagem da técnica é possibilitar a análise direta em superfícies ambientes, não sendo necessária preparação prévia da amostra (STOJANOVSKA *et al.* 2014).

Investigando a literatura mais atual, o futuro das técnicas presuntivas para as NSPs parece se voltar para o desenvolvimento de outras metodologias analíticas, como as baseadas

no o uso de detectores específicos em nanomateriais e macromoléculas, como polímeros impressos, os quais demonstram apresentar viabilidade para diminuir o erro associado às análises das catinonas por métodos presuntivos tradicionais (COUTO *et al.* 2021; KUSHWAHA, 2022).

Em amostras biológicas, como sangue e urina, uma alternativa viável para análises rápidas é o uso da análise direta em tempo real por espectrometria de massa tandem (DART-MS/MS) (ZHANG, 2021).

4.5. DESAFIO ANALÍTICO NOS EXAMES CONFIRMATÓRIOS

A identificação e quantificação de drogas ilícitas de maneira geral é geralmente feita a partir de técnicas confirmatórias combinadas, sendo as mais comuns a cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massas (GC-EM) do inglês *gas chromatography-mass spectrometer* (GC-MS) e a cromatografia líquida de alta eficiência acoplada ao espectrômetro de massas (CLAE-EM) do inglês *high performance liquid chromatography to mass spectrometer* (HPLC-MS). A combinação das técnicas mencionadas fornece o poder de separação fornecido pelas técnicas cromatográficas com a análise espectroscópica fornecida pela espectrometria de massas. Para as análises rotineiras, as substâncias são identificadas comparando o espectro de massas obtido com os espectros fornecidos por literaturas, bem como com padrões de referência (UNODC, 2006).

A identificação e caracterização forense do ponto de vista analítico das NSPs, incluindo as catinonas, é bastante desafiadora. Os desafios incluem a falta de literatura específica, falta de padrões de referência, bem como a necessidade de técnicas analíticas avançadas e metodologias validadas em diversos laboratórios forenses (BRUNI *et al.* 2022).

A partir da revisão bibliográfica feita, pode-se notar que diversos são os estudos voltados para o desenvolvimento de técnicas analíticas capazes de quantificar e identificar as catinonas sintéticas. Em amostras apreendidas e em fluidos biológicos, as metodologias desenvolvidas utilizam a cromatografia líquida de alta eficiência com detector de arranjo de diodos (HPLC-DAD), cromatografia líquida acoplada a espectrômetro de massas (LC-MS), cromatografia líquida acoplada a espectrômetro de massas tandem (LC-MS/MS), cromatografia líquida acoplada a espectrômetro de massa de alta resolução (LC-HRMS), GC-MS, espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR) e RMN.

As técnicas para preparo de amostras são variadas e dependem do tipo de matriz onde as drogas se encontram, alguns exemplos são: diluição, extração líquido-líquido (ELL),

extração em fase sólida (SPE), microextração em fase sólida (SPME), hidrólise ácida, digestão básica e derivatização.

4.5.1. Cromatografia gasosa acoplada a espectrômetro de massas

Técnicas analíticas comuns usadas por muitos anos em laboratórios forenses para detecção de drogas clássicas, quais sejam cromatografia líquida com detector de arranjo de diodos (HPLC-DAD) ou a cromatografia gasosa com detector de ionização em chama (GC-FID) têm se mostrando insuficientes para análise das NSPs. Isso se deve justamente à limitada seletividade que tais técnicas possuem frente às novas substâncias. Até mesmo a cromatografia gasosa associada ao espectrômetro de massas apresenta limitações na detecção das NSPs (ZUBA, 2018). Atualmente, as técnicas mais utilizadas nas polícias brasileiras são a GC-MS e a espectroscopia de infravermelho.

Alguns dos problemas relatados da análise das drogas emergentes desse grupo e dos demais por GC-MS se refere ao fato de que os analitos geralmente são lábeis e métodos clássicos de ionização como a de impacto por elétrons clássica (EI) resultam em fragmentação que produz pouco ou nenhum íon molecular. Nesse sentido, técnicas como a EI fria vem sendo utilizada a fim de reduzir a fragmentação do íon molecular (LEVITAS, 2018). A técnica se baseia na redução da energia interna dos analitos por resfriamento vibracional ao utilizar um feixe molecular supersônico na junção entre um GC e um MS. Essa ferramenta possibilita aumentar a abundância relativa do íon molecular para compostos lábeis (AMIRAV *et al.* 2008).

Tanto a ausência do íon molecular como a falta de um padrão de fragmentação semelhante para as catinonas sintéticas pode causar equívocos na detecção de substâncias desconhecidas em amostras apreendidas. Outra estratégia estudada por Gwak (2014) é a utilização da cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro com triplo quadrupolo utilizando uma fonte de ionização do tipo ionização química (CI). Esse tipo de fonte facilita a determinação da massa molecular, o que por consequência facilita a identificação das catinonas em amostras apreendidas. Os autores também desenvolveram um método de monitoramento de reações múltiplas (MRM), o qual pode aumentar a seletividade e sensibilidade na análise de drogas apreendidas.

Outra dificuldade associada ao uso da técnica se relaciona com a polaridade de algumas amostras, pois pode ocorrer interação com os sítios de silanol no revestimento e na coluna de injeção, exigindo preparo de amostras com o uso de extrações líquido-líquido, derivatização, dentre outras (PLOUMEN, 2020).

Apesar da dificuldade enfrentada na detecção das catinonas, Gerace *et al.* (2019) desenvolveram uma metodologia rápida para determinação simultânea de 18 catinonas sintéticas e uma droga anfetamínica em urina humana. Para o preparo da amostra foi utilizada a extração líquido-líquido em condições alcalinas seguidas de derivatização com anidrido trifluoracético. A separação de todos os 19 analitos se deu em menos de 10 minutos e a metodologia se mostrou eficaz ao ser aplicada em amostras reais de urinas. Além disso, a metodologia desenvolvida mostrou boa sensibilidade, seletividade, resposta linear, repetibilidade e precisão para análise quantitativa na faixa de concentração útil para análise confirmatória.

Outros estudos levantados também propõem metodologias para detecção das catinonas por GC-MS em amostras de urina humana. Cheng *et al.* (2020) desenvolveu uma metodologia para determinação da α -pirrolidinovalero-fenona (α -PVP), uma catinona que possui metabólitos com comportamento anfotérico que inviabilizava sua detecção por GC-MS. Para tal, a amostra foi preparando usando SPE e derivatização. Já Hong *et al.* (2016) desenvolveu uma metodologia para detecção de seis catinonas, dentre elas a mefedrona.

Além disso, as catinonas podem sofrer decomposição na porta de injeção como degradação oxidativa durante a análise de GC-MS. A degradação pode ser minimizada diminuindo as temperaturas de injeção, o tempo de residência na entrada e eliminando os sítios ativos durante a análise cromatográfica. (KERRIGAN *et al.* 2016).

4.5.2 – Espectroscopia Raman e de infravermelho, ressonância magnética nuclear e outras técnicas

Para análise móvel no local em que se encontram as NSPs, as técnicas escolhidas são as baseadas em métodos espectroscópicos portáteis como espectroscopia de infravermelho e Raman. Uma das razões é devido ao seu alto potencial de identificação via impressão digital espectral (JONES *et al.* 2016).

Uma característica importante dos instrumentos Raman portáteis em comparação com espectrômetros IR é a possibilidade de análise direta de substâncias embaladas, pois sacos de plástico e garrafas de vidro geralmente são transparentes a radiação dos lasers de espectrômetros Raman (WEYERMANN *et al.* 2011).

A espectroscopia Raman apresenta diversas vantagens para análise de NSP de maneira geral: as análises são simples, diretas, rápidas e não destrutivas. Além de possibilitar a caracterização química da substância principal (WEST ; WENT, 2011). Das desvantagens, cita-

se a fluorescência da própria amostra ou de impurezas, o que causa bastante ruído de fundo; a possibilidade de destruir a amostra ou mascarar o espectro devido ao uso de radiação do laser de alta potência, bem como os sinais fracos, que levam a uma baixa sensibilidade (GUIRGUIS *et al.* 2017).

Omar *et al.* (2019) testaram o potencial da técnica para identificação e classificação de amostras alfandegárias apreendidas contendo três famílias de NSPs. O desempenho de dois lasers (comprimentos de onda de excitação 785 e 1064 nm) foram comparados em um conjunto de amostras apreendidas que continham catinonas sintéticas, fentanil e derivados ou análogos de canabinóides sintéticos. O laser de 1064 nm apresentou vantagens significativas na identificação das NSPs, por não resultar na fluorescência intensa causada quando o laser de 785 nm foi usado. Para distinção das três famílias de NSPs, os autores utilizaram a técnica quimiométrica de análise de componentes principais (ACP). Os autores também utilizaram a mesma abordagem para três equipamentos portáteis, provando que o modelo de identificação e classificação desenvolvido permitia a distinção das NSPs.

Uma série de análises técnicas podem ser usadas para obter a correta identificação das NSP, entre as quais a espectroscopia de RMN. A RMN é normalmente usada para elucidação estrutural em combinação com outras técnicas como GC-MS, Espectroscopia de Infravermelho, juntamente com bancos de dados. Uma das desvantagens da RMN clássica é o seu poder de resolução e a baixa sensibilidade, apesar disso, algumas alternativas vêm sendo estudadas como a RMN de alto campo (CASTAING-CORDIER *et al.* 2021).

Enquanto a cromatografia e espectrometria de massas são bastante utilizadas juntamente com a complementariedade da RMN para elucidação estrutural, espectroscopia RAMAN e IR são mais utilizadas como ferramentas opcionais (CASTAING-CORDIER *et al.* 2021).

Durante os últimos anos, muitas novas catinonas substituídas foram identificadas usando diferentes técnicas, principalmente GC-EI-MS, LC-MS/MS e RMN. (BŁAŻEWICZ *et al.* 2017). A exemplo: catinonas que antes não tinham sido descritas como a α -pirrolidinoheptanofenona (α -PHPP) e a α -pirrolidino-octanofenona (α -POP) (UCHIYAMA *et al.* 2014). Além da α -pirrolidinohexiofenona (α -PHP) e da 4-metoxi- α -pirrolidinooctanofenona (4-metóxi- α -POP). (UCHIYAMA *et al.* 2014).

A identificação analítica das NSP por métodos tradicionais, como GC-MS, é um desafio atual, visto que a nova substância emergente pode ainda não possuir dados em bibliotecas espectrais. Além disso, tais técnicas podem não permitir a correta identificação de alguns isômeros posicionais. (TRINKLEIN, 2021).

A técnica de RMN demonstra ser uma ferramenta interessante e viável para identificação e caracterização estrutural das catinonas sintéticas. Gaspar *et al.* (2015) propôs uma aplicação da RMN para a detecção simultânea, caracterização e quantificação de pós brancos apreendidos pela polícia portuguesa. Nas amostras foi identificada e caracterizada estruturalmente uma nova catinona: 4-fluoro- α -piloridinobutiufenona (4-F-PBP). A caracterização estrutural da droga foi feita na mistura e confirmada após isolada da matriz por RMN ^1H , ^{13}C , ^{19}F e MS. Além disso, nas amostras com 4-F-PBP, foi encontrado um agente de corte chamado mio-inositol em uma proporção de 40:60 em massa. A metodologia permitiu a identificação e quantificação de ambos na mistura. Ademais, esse agente, por ser volátil, tornaria a análise difícil por GC-MS a não ser que fosse derivatizado. O desenvolvimento da metodologia mostrou grande vantagem também em comparação às metodologias em HPLC convencionais, uma vez que permitiu a identificação inequívoca das drogas com maior rapidez.

Outra aplicação importante da RMN é na própria detecção, discriminação e quantificação das catinonas sintéticas. Usando a espectroscopia RMN ^1H , ^{19}F , de bancada, Hulme *et al.* (2021) desenvolveram um sistema de RMN totalmente automatizado que, após adquirir e processar um espectro de RMN ^1H de uma amostra, retorna à identidade da anfetamina, metacatinona, N-etilcatinona ou regioisômero de norefedrina presentes. Um algoritmo de reconhecimento de padrões é utilizado para comparar automaticamente o espectro adquirido com uma biblioteca de referência para produzir uma pontuação da partida para análises rápidas de amostras apreendidas. A metodologia é capaz de discriminar anfetaminas individuais, fluorados e derivados de metacatinona, N-etilcatinona e nor-fedrina e regioisômeros metilados. Tal estudo reitera o fato de que análise feita por RMN exige apenas uma preparação mínima da amostra, bem como a análise quantitativa desenvolvida leva apenas 10 min (frente aos 40 min por GC-MS), mostrando viabilidade da técnica para análise das catinonas. Além disso, também permite a maior diferenciação dos regioisômeros, a qual é dificultada se feita por GC-MS.

A distinção entre isômeros posicionais por GC-MS parece ser mesmo um desafio, principalmente quando a substituição ocorre no próprio anel benzênico. De maneira geral, as amostras podem conter várias substâncias análogas às catinonas, como outras catinonas, anfetaminas, isômeros posicionais e isômeros ópticos, adulterantes e diluentes, o que acaba por dificultar a correta identificação para cientistas forenses.

Os isômeros podem ser identificados pelas frequências vibracionais únicas associadas a cada um deles, portanto uma possibilidade é o uso da IR. O espectro de IR fornece impressões digitais exclusivas para cada molécula, permitindo a sua correta identificação. A técnica

apresenta um menor custo frente a técnicas de alto poder de discriminação, como a RMN. A técnica apresenta como desvantagem a necessidade de que as amostras estejam puras, livres de componentes de matrizes complexas e por isso é necessária uma técnica de separação como a GC para a separação prévia das diversas substâncias. Nesse sentido, o desenvolvimento de metodologias em outras técnicas como a GC-IR permite a discriminação dos isômeros posicionais das catinonas sintéticas (LEE *et al.* 2019).

Como a cromatografia gasosa exige certa preparação da amostra e alguns compostos podem sofrer degradação durante a porta de injeção da GC, uma alternativa viável é o uso da LC para separação dos isômeros. Além disso, a maioria desses compostos não pode ser totalmente separados por GC sem derivatização ou sem o uso de fases estacionárias não polares especiais. Ademais, seus espectros de massa EI podem ser parecidos ou até idênticos (LI ; LURIE, 2014).

Outros métodos de separação capazes de separar os isômeros posicionais incluem eletroforese capilar (CE) (LI, 2015) e cromatografia de fluido supercrítico. (PAUK *et al.* 2015). Carnes *et al.* (2017) compararam a cromatografia de fluido supercrítico de ultra-alta performance (UHPSFC), a cromatografia líquida de ultra eficiência (UHPLC) e a cromatografia gasosa na capacidade de separação de catinonas sintéticas. Dois conjuntos diferentes de compostos foram analisados: um conjunto de 15 catinonas sintéticas controladas e um conjunto especial de 34 isômeros posicionais. O estudo chegou à conclusão que uma combinação de UHPSFC e GC é suficiente para separar todas as catinonas sintéticas estudadas e a maioria dos subconjuntos de isômeros posicionais.

Assim como as anfetaminas, as catinonas sintéticas possuem um carbono assimétrico em sua estrutura, o que implica na existência de dois enantiômeros. Cada enantiômero apresenta tanto propriedades farmacocinéticas como farmacodinâmicas diferentes entre si. A literatura aponta que os efeitos estimulantes são atribuídos geralmente ao isômero S. (KOLANOS *et al.* 2015). A exemplo, os efeitos aversivos da catinona α -PVP se devem principalmente ao seu isômero S. (NELSON, 2019).

Nesse sentido, faz-se necessário, no contexto forense, o desenvolvimento de metodologias analíticas futuras que sejam capazes de separar os dois enantiômeros. Possibilidades envolvem o uso de técnicas cromatográficas e eletroforese (SCHMID e HÄGELE, 2020).

4.5.3. Cromatografia Líquida acoplada a espectrômetro de massas

A cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massa (LC/MS) é uma técnica poderosa amplamente utilizada para identificar novas substâncias em amostras biológicas e diante da emergência das catinonas sintéticas demonstra viabilidade. Possui alta sensibilidade e envolve uma relativamente simples preparação de amostras antes da análise (CHENG *et al.* 2019).

As análises das NSP são requisitadas em uma variedade de matrizes diferentes, tais como cabelo, sangue, urina, saliva, dentre outras. Em vários casos, uma das dificuldades é a falta de padrões de referência. O teste de cabelo, por exemplo, é considerado uma das mais eficientes ferramentas quando o intuito é investigar o uso passado de drogas quando a escala de tempo entre o uso e a análise é grande, tanto se falando em drogas tradicionais como em NSP (KINTZ, 2015).

Em se tratando de catinonas sintéticas, é possível encontrar na literatura vários estudos feitos a fim de se desenvolver metodologias para diferentes matrizes biológicas como sangue, urina, saliva e até mesmo mecônio (matéria fecal produzida pelos intestinos antes do nascimento) (FAN *et al.* 2020; LAU, 2020; LÓPEZ-RABUÑAL *et al.* 2019).

A partir da presente pesquisa foi possível concluir que uma das técnicas analíticas instrumentais mais utilizadas para detecção confirmatória das catinonas sintéticas em amostras de diferentes matrizes biológicas é a cromatografia líquida associada a espectrometria de massas (LC-MS). Variações da mesma como a cromatografia líquida associada a espectrometria de massas tandem (LC-MS/MS), ou ainda associada a espectrometria de massas de alta resolução (LC-HRMS) também são utilizadas.

Shah *et al.* (2012) por exemplo, desenvolveu uma metodologia utilizando LC-MS/MS para análise quantitativa de uma das primeiras catinonas sintéticas a surgir no mercado ilegal, a mefedrona, em amostras de cabelo humano. No estudo, foi possível detectar a presença da droga em cinco amostras de um total de 154. Apesar do esforço do autor em traçar os possíveis metabólitos com base em estudos prévios sobre o metabolismo da droga, não foi possível detectar seus metabólitos.

Nesse sentido, Frison *et al.* (2016) desenvolveu uma metodologia para detecção de catinonas sintéticas em pelos pubianos, mais especificamente da 3-metilmetcatinona (3-MMC ou metafedrona) e seus metabólitos: 3-metilefedrina e 3-metilnorefedrina. Para tal, utilizou a técnica de cromatografia líquida de alta resolução associada a espectrometria de massas de orbitrap de alta precisão. Demonstrando, assim, que a técnica amplamente usada para análise de substâncias psicoativas tradicionais pode detectar, com alta sensibilidade e especificidade, esse tipo de catinona sintética, bem como seus metabólitos.

Outras metodologias vêm sendo desenvolvidas para detecção simultânea de várias catinonas sintéticas em amostras de cabelo humano. Freni *et al.* (2019) desenvolveram uma metodologia que não só identifica, mas também quantifica 16 catinonas sintéticas. Para tal, utilizou a técnica de LC-MS/MS. As amostras tinham cerca de 20 mg e seu preparo envolveu passagem no ultrassom com 1 mL de HCl 0,1mol.L⁻¹. As amostras foram, então, extraídas por SPE, levadas para ressecamento e reconstituídas em 100 mL de fase móvel. Já Niebel *et al.* (2020) propuseram uma metodologia para detecção de 35 catinonas sintéticas e piperazinas em amostras de cabelo utilizando a mesma técnica, porém com preparo de amostras extraídas por LLE.

O desenvolvimento de metodologias para análise em matrizes biológicas como a urina também oferece vantagens, uma vez que o procedimento é não invasivo, as amostras são de fácil coleta e podem ser feitas em volumes maiores que outras matrizes. Por outro lado, a janela de detecção é curta, quando se compara com matrizes como cabelo, por exemplo (ESTEVETURRILLAS, 2020).

Uma metodologia para quantificação simultânea de 28 catinonas, incluindo quatro metabólitos, em urina foi desenvolvida. Para tal, utilizou-se da LC-HRMS. Foi preciso o uso de 1 mL de solução tampão de fosfato a pH 6 e 25 µL de solução de padrões internos, os quais foram combinados a apenas 0,25 mL de urina. A extração realizada foi a SPE por troca iônica a separação foi conseguida utilizando a cromatografia em fase reversa com fase móvel em gradiente contendo 0,1% de ácido fórmico, água e acetonitrila durante 20 min. O limite de quantificação (LOQ) foi 0.5-1 µg/L (CONCHEIRO *et al.* 2013).

Para análise de catinonas sintéticas em matrizes como sangue e urina, uma alternativa foi proposta por Glicksberg *et al.* (2016) utilizando SPE para o preparo da amostra e cromatografia líquida associada a espectrômetro de massa quadrupolo/tempo de voo (LC-QTOFMS). A metodologia foi desenvolvida para identificação e quantificação de 22 diferentes catinonas sintéticas, incluindo isômeros posicionais, como a 3-FMC e a 4-FMC, mostrando excelente sensibilidade e seletividade. Todas as substâncias foram separadas em 12 min.

Fan *et al.* (2020) desenvolveram uma metodologia para determinação simultânea de 73 catinonas sintéticas e alguns metabólitos em urina. Para tal, foi utilizada uma fase móvel em gradiente contendo 0,1% de solução de ácido fórmico com 5 mmol.L⁻¹ de solução de acetato de amônio e 0,1% de ácido fórmico metanólico. O tempo total da análise foi de 8 min. Para todos os analitos estudados, os limites de detecção (LOD) e LOQ foram de 0.15-0.5 e 0.5-1.0 ng.L⁻¹, respectivamente. O método foi aplicado a 67 amostras de urinas reais, das quais 13 catinonas sintéticas foram detectadas de um total de 32 amostras positivas.

5. CONCLUSÃO

Diante do exposto, o presente trabalho teve como objetivo propor uma revisão bibliográfica sobre as metodologias analíticas aplicadas para análise de catinonas sintéticas, uma classe de grande representatividade de NSPs, explicitando os desafios atrelados às técnicas analíticas consolidadas para análise de drogas de abuso clássicas. O maior desafio acerca das NSPs diz respeito a celeridade de seu aparecimento, uma vez que as metodologias analíticas não acompanham a velocidade com que novas substâncias são criadas. Além disso, a falta de padrões de referência em laboratórios forense, a dificuldade de se lidar com diferentes matrizes, a falta de literatura específica a falta de banco de dados e de outras informações tanto acerca das substâncias como das classes estruturais são fatores que dificultam a análise.

Algumas metodologias para análise presuntiva como as baseadas nos testes de imunoenensaio e colorimétricos já são estudadas para as catinonas. Alguns testes para drogas de abuso clássicas podem ser utilizados e outros estudos têm sido levantados para o desenvolvimento de novos procedimentos. Outras técnicas podem ser aplicadas para a análise presuntiva das catinonas, como a IMS e a espectrometria de massas e a literatura mais atual se volta para o desenvolvimento de novas metodologias baseadas em detectores específicos, os quais podem ser baseados em nanomateriais ou macromoléculas. Dessa forma é possível reduzir os erros associados à falsos positivos e negativos.

O uso de algumas técnicas para análise confirmatória de drogas clássicas, como GC-FID e HPLC-DAD, parece não atender mais a resolução e sensibilidade exigidas para a análise das catinonas sintéticas e demais NSPs e as metodologias para análise confirmatória incluem o uso de diversas técnicas, quais sejam: Raman, IR, RMN, técnicas cromatográficas associadas a diversos detectores, como MS, UV-VIS e IR. Um dos maiores desafios na análise das catinonas sintéticas se deve à semelhança estrutural entre as substâncias do grupo e as anfetaminas. A distinção é possível pela presença do grupo α -cetona nas catinonas, outros desafios se renacionam com a ausência do íon molecular nos espectros de massa; falta de um padrão de fragmentação semelhante para as catinonas sintéticas; ocorrência de interação com os sítios de silanol no revestimento e na coluna de injeção e decomposição na porta de injeção, como degradação oxidativa durante a análise.

REFERÊNCIAS

- ABRAHAMSSON, C. K.; NAGARKAR, A.; FINK, M. J.; PRESTON, D. J.; GE, S.; BOZENKO JR, J. S.; WHITESIDES, G. M. Analysis of powders containing illicit drugs using magnetic levitation. *Angewandte. Chemie International Edition*, v. 59, n. 2, p. 874-881, 2020.
- AMIRAV, A.; GORDIN, A.; POLIAK, M.; FIALKOV, A. B. Gas chromatography-mass spectrometry with supersonic molecular beams. *Journal of mass spectrometry*, v. 43, n. 2, p. 141-163, 2008.
- ANVISA (2019). **Anvisa disponibiliza novo formulário para notificação de eventos adversos.** Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-disponibiliza-novo-formulario-para-notificacao-de-eventos-adversos>>. Acesso em: 26. Fev. 2022.
- BADE, R.; WHITE, J. M.; CHEN, J.; BAZ-LOMBA, J. A.; BEEN, F.; BIJLSMA, L.; GERBER, C. International snapshot of new psychoactive substance use: Case study of eight countries over the 2019/2020 new year period. *Water Research*, v. 193, p. 116891, 2021.
- Basílio, F. C. Espectroscopia Raman por elipsometria aplicada a moléculas orgânicas. 2020. Dissertação, Doutorado em Física, Uberlandia, MG: UFU, 2020.
- BIJLSMA, L.; BADE, R.; BEEN, F.; CELMA, A.; CASTIGLIONI, S. Perspectives and challenges associated with the determination of new psychoactive substances in urine and wastewater—A tutorial. *Analytica Chimica Acta*, v. 1145, p. 132-147, 2021.
- BIJLSMA, L.; CELMA, A.; LÓPEZ, F. J.; HERNANDEZ, F. Monitoring new psychoactive substances use through wastewater analysis: current situation, challenges and limitations. *Current Opinion in Environmental Science & Health*, v. 9, p. 1-12, 2019.
- BŁAŻEWICZ, A.; BEDNAREK, E.; SITKOWSKI, J.; POPLAWSKA, M.; STYPULKOWSKA, K.; BOCIAN, W.; KOZERSKI, L. Identification and structural characterization of four novel synthetic cathinones: α -methylaminohexanophenone (hexedrone, HEX), 4-bromoethcathinone (4-BEC), 4-chloro- α -pyrrolidinopropiophenone (4-Cl-PPP), and 4-bromo- α -pyrrolidinopentiophenone (4-Br-PVP) after their seizures. *Forensic Toxicology*, v. 35, n. 2, p. 317-332, 2017.
- BORDIN, D. C. M.; MONEDEIRO, F. F. S. S.; CAMPOS, E. D.; ALVES, M.; BUENO, L.; MARTINIS, B. D. Técnicas de preparo de amostras biológicas com interesse forense. *Sci Chromatogr*, v. 7, n. 2, p. 125-43, 2015.
- BORONAT ENA, M. del M.; COWAN, D. A.; ABBATE, V. Ambient ionization mass spectrometry applied to new psychoactive substance analysis. *Mass spectrometry reviews*, 2021.
- BRANCO, R. O.; ALEIXOU, A. M. D. P.; FARIA, D. L. A.; TOMA, H. E.; SARKIS, J. E. S.; SOUZA, L. W. C.; BRANCO, M. O.; SALVADOR, V. L. R. **Química Forense sob olhares eletrônicos.** Campinas-SP. Millenium Editora, 2005.

BRASIL. Lei nº 11.343, de 23 de Agosto de 2006. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Brasília, DF, 1998.

BRASIL. Ministério da Saúde. RDC nº 175, de 15 de setembro de 2017. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Brasília, DF, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. RDC Nº 734, DE 11 DE JULHO DE 2022. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Brasília, DF, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. RDC nº 79, de 23 de maio de 2016. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Brasília, DF, 2017.

BRUNI, A. T.; RODRIGUES, C. H. P.; SANTOS, C. DOS; CASTRO, J. S. DE; MARIOTTO, L. S.; SINHORINI, L. F. C. Analytical Challenges for Identification of New Psychoactive Substances. **Brazilian Journal of Analytical Chemistry**, v. 9, n. 34, p. 52-78, 2022.

BRUNI, A. T.; VELHO, J. A.; OLIVEIRA, M. F. de. **Fundamentos de Química Forense—uma análise prática da química que soluciona crimes**. Millennium editora, p. 18-31, 2012.

CARNES, S.; O'BRIEN, S.; SZEWCZAK, A.; TREMEAU-CAYEL, L.; ROWE, W. F.; MCCORD, B.; LURIE, I. S. Comparison of ultra high performance supercritical fluid chromatography, ultra high performance liquid chromatography, and gas chromatography for the separation of synthetic cathinones. **Journal of separation science**, v. 40, n. 17, p. 3545-3556, 2017.

CASTAING-CORDIER, T.; LADROUE, V.; BESACIER, F.; BULETE, A.; JACQUEMIN, D.; GIRAUDEAU, P.; FARJON, J. High-field and benchtop NMR spectroscopy for the characterization of new psychoactive substances. **Forensic Science International**, v. 321, p. 110718, 2021.

CHAIT, E. M. Ionization sources in mass spectrometry. **Analytical Chemistry**, v. 44, n. 3, p. 77A-91a, 1972.

CHENG, K. W.; HSIEH, C. M.; CHEN, H. W.; CHI, P. C.; YANG, D. P.; CHAN, S. H.; CHEN, P. S Determination of synthetic cathinone α -pyrrolidinovalero-phenone and its metabolite in urine using solid-phase extraction and gas chromatography–mass spectrometry. **Rapid Communications in Mass Spectrometry**, v. 34, p. e8579, 2020.

CHIZHIK, V. I.; CHERNYSHEV, Y. S.; DONETS, A. V.; FROLOV, V. V.; KOMOLKIN, A. V.; SHEL'YAPINA, M.G.; Magnetic resonance and its applications. Switzerland: **Springer International Publishing**, 2014.

CONCEIÇÃO, V. N.; SOUZA, L. M.; MERLO, B. B.; FILGUEIRAS, P. R.; POPPI, R. J.; ROMÃO, W. Estudo do teste de Scott via técnicas espectroscópicas: um método alternativo para diferenciar cloridrato de cocaína e seus adulterantes. **Química Nova**, v. 37, p. 1538-1544, 2014.

CONCHEIRO, M.; ANIZAN, S.; ELLEFSEN, K.; HUESTIS, M. A. Simultaneous quantification of 28 synthetic cathinones and metabolites in urine by liquid chromatography-high resolution mass spectrometry. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 405, n. 29, p. 9437-9448, 2013.

COOMAN, T.; OTT, C. E.; DALZELL, K. A.; BURNS, A.; SISCO, E.; ARROYO, L. E. Screening of seized drugs utilizing portable Raman spectroscopy and direct analysis in real time-mass spectrometry (DART-MS). **Forensic Chemistry**, v. 25, p. 100352, 2021.

COUTO, R. A.; COELHO, C.; MOUNSSEF JR, B.; MORAIS, S. F. D. A.; LIMA, C. D.; DOS SANTOS, W. 3, 4-methylenedioxypyrovalerone (MDPV) sensing based on electropolymerized molecularly imprinted polymers on silver nanoparticles and carboxylated multi-walled carbon nanotubes. **Nanomaterials**, v. 11, n. 2, p. 353, 2021.

CUNHA, R. L.; OLIVEIRA, C. D. S. L.; DE OLIVEIRA, A. L.; MALDANER, A. O.; PEREIRA, P. A. P. Fast determination of amphetamine-type stimulants and synthetic cathinones in whole blood samples using protein precipitation and LC-MS/MS. **Microchemical Journal**, v. 163, p. 105895, 2021.

CUYPERS, E.; BONNEURE, A. J.; TYTGAT, J. The use of presumptive color tests for new psychoactive substances. **Drug testing and analysis**, v. 8, n. 1, p. 136-140, 2016

DE FARIA, D. L. A.; SANTOS, L. G. C.; GONÇALVES, N. S. Uma demonstração sobre o espalhamento inelástico de luz: repetindo o experimento de Raman. **Química nova**, v. 20, p. 319-323, 1997;

DOMINGUES, D. S. **Desenvolvimento de métodos por cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas em tandem para análises de fármacos (LC-MS/MS no modo column switching com capilar monolítico de sílica híbrida), aminoácidos e neurotransmissores (HILIC-MS/MS) em amostras de plasma de pacientes esquizofrênicos**. Dissertação, Doutorado em Química, Ribeirão Preto, SP: USP, 2015.

ELLEFSEN, K. N.; CONCHEIRO, M.; HUESTIS, M. A. Synthetic cathinone pharmacokinetics, analytical methods, and toxicological findings from human performance and postmortem cases. **Drug metabolism reviews**, v. 48, n. 2, p. 237-265, 2016.

EMCDDA (2021). **European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction - Statistical Bulletin 2021**. Disponível em: <https://www.emcdda.europa.eu/countries_en>. Acesso em: 25. Fev. 2022.

EMCDDA. **European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction - Synthetic cathinones drug profile**. Disponível em: <https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/synthetic-cathinones_en> Acesso em: 22. Set. 2022.

ESTEVE-TURRILLAS, F. A.; ARMENTA, S.; DE LA GUARDIA, M. Sample preparation strategies for the determination of psychoactive substances in biological fluids. **Journal of Chromatography A**, v. 1633, p. 461615, 2020.

FAN, S. Y.; ZANG, C. Z.; SHIH, P. H.; KO, Y. C.; HSU, Y. H.; LIN, M. C.; SU, T.H.; WANG, D. Y. A LC-MS/MS method for determination of 73 synthetic cathinones and related metabolites in urine. **Forensic science international**, v. 315, p. 110429, 2020.

FENG, L. Y.; BATTULGA, A.; HAN, E.; CHUNG, H.; LI, J. H. New psychoactive substances of natural origin: a brief review. **Journal of food and drug analysis**, v. 25, n. 3, p. 461-471, 2017.

FRENI, F.; BIANCO, S.; VIGNALI, C.; GROPPI, A.; MORETTI, M.; OSCULATI, A. M. M.; MORINI, L. A multi-analyte LC–MS/MS method for screening and quantification of 16 synthetic cathinones in hair: Application to postmortem cases. **Forensic science international**, v. 298, p. 115-120, 2019.

FRISON, G.; FRASSON, S.; ZANCANARO, F.; TEDESCHI, G.; ZAMENGO, L. Detection of 3-methylmethcathinone and its metabolites 3-methylephedrine and 3-methylnorephedrine in pubic hair samples by liquid chromatography–high resolution/high accuracy Orbitrap mass spectrometry. **Forensic science international**, v. 265, p. 131-137, 2016.

GASPAR, H.; BRONZE, S.; CIRÍACO, S.; QUEIRÓS, C. R.; MATIAS, A.; RODRIGUES, J.; SANTOS, S. 4F-PBP (4'-fluoro- α -pyrrolidinobutyrophenone), a new substance of abuse: Structural characterization and purity NMR profiling. *Forensic science international*, v. 252, p. 168-176, 2015.

GERACE, E.; CANEPARO, D.; BORIO, F.; SALOMONE, A.; VINCENTI, M. J. Determination of several synthetic cathinones and an amphetamine-like compound in urine by gas chromatography with mass spectrometry. Method validation and application to real cases. **Journal of separation science**, v. 42, n. 8, p. 1577-1584, 2019.

GLASSFORD, S. E.; BYRNE, B.; KAZARIAN, S. G. Recent applications of ATR FTIR spectroscopy and imaging to proteins. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Proteins and Proteomics**, v. 1834, n. 12, p. 2849-2858, 2013.

GLICKSBERG, L.; BRYAND, K.; KERRIGAN, S. Identification and quantification of synthetic cathinones in blood and urine using liquid chromatography-quadrupole/time of flight (LC-Q/TOF) mass spectrometry. **Journal of Chromatography B**, v. 1035, p. 91-103, 2016.

GRAZIANO, S.; ANZILLOTTI, L.; MANNOCCHI, G.; PICHINI, S.; BUSARDÒ, F. P. Screening methods for rapid determination of new psychoactive substances (NPS) in conventional and non-conventional biological matrices. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, v. 163, p. 170-179, 2019.

GUIRGUIS, A.; GIROTTO, S.; BERTI, B.; STAIR, J. L. Identification of new psychoactive substances (NPS) using handheld Raman spectroscopy employing both 785 and 1064 nm laser sources. **Forensic science international**, v. 273, p. 113-123, 2017.

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 testing and analysis**, v. 7, n. 2, p. 121-130, 2015.

HONG, W. Y.; KO, Y. C.; LIN, M. C.; WANG, P. Y.; CHEN, Y. P.; CHIUEH, L. C.; CHENG, H. F. Determination of synthetic cathinones in urine using gas chromatography–mass spectrometry techniques. **Journal of Analytical Toxicology**, v. 40, n. 1, p. 12-16, 2016.

HARRIS, D. C. **Análise Química Quantitativa**, 6ª Edição. LTC-Livros Técnicos e Científicos Editora SA, Rio de Janeiro-RJ, 2005.

HULME, M. C.; HAYATBAKHS, A.; BRIGNALL, R. M.; GILBERT, N.; COSTELLO, A.; SCHOFIELD, C. J.; MEWIS, R. E. Detection, discrimination and quantification of amphetamine, cathinone and nor-ephedrine regioisomers using benchtop ^1H and ^{19}F nuclear magnetic resonance spectroscopy. **Magnetic Resonance in Chemistry**, 2021.

Ji, J.; ZHANG, Y.; WANG, J. Rapid detection of nine synthetic cathinones in blood and urine by direct analysis in real-time-tandem mass spectrometry. **Rapid Communications in Mass Spectrometry**, v. 35, n. 15, p. e9136, 2021;

JONES, L. E.; STEWART, A.; PETERS, K. L.; MCNAUL, M.; SPEERS, S. J.; FLETCHER, N. C.; BELL, S. E. Infrared and Raman screening of seized novel psychoactive substances: a large scale study of > 200 samples. **Analyst**, v. 141, n. 3, p. 902-909, 2016.

JOSHI, M.; CETRONI, B.; CAMACHO, A.; KRUEGER, C.; MIDEY, A. J. Analysis of synthetic cathinones and associated psychoactive substances by ion mobility spectrometry. **Forensic science international**, v. 244, p. 196-206, 2014.

KATZ, D. P.; BHATTACHARYA, D.; BHATTACHARYA, S.; DERUITER, J.; CLARK, C. R.; SUPPIRAMANIAM, V.; DHANASEKARAN, M. Synthetic cathinones: "a khat and mouse game". **Toxicology letters**, v. 229, n. 2, p. 349-356, 2014.

KELLY, J. P. Cathinone derivatives: a review of their chemistry, pharmacology and toxicology. **Drug testing and analysis**, v. 3, n. 7-8, p. 439-453, 2011.

KERRIGAN, S.; SAVAGE, M.; CAVAZOS, C.; BELLA, P. Thermal degradation of synthetic cathinones: implications for forensic toxicology. **Journal of analytical toxicology**, v. 40, n. 1, p. 1-11, 2016.

KINTZ, P.; SALOMONE, A.; VINCENTI, M. Hair analysis in clinical and forensic toxicology. **Academic Press**, 2015.

KOLANOS, R.; PARTILLA, J. S.; BAUMANN, M. H.; HUTSELL, B. A.; BANKS, M. L.; NEGUS, S. S.; GLENNON, R. A. Stereoselective actions of methylenedioxypyrovalerone (MDPV) to inhibit dopamine and norepinephrine transporters and facilitate intracranial self-stimulation in rats. **ACS chemical neuroscience**, v. 6, n. 5, p. 771-777, 2015.

KUSHWAHA, A.; SRIVASTAVA, J.; SINGH, M. EQCM sensor for targeting psychoactive drug via rationally designed molecularly imprinted polymeric nanoparticles (nanoMIPs). **Materials Today: Proceedings**, v. 49, p. 3345-3356, 2022.

LA MAIDA, N.; MANNOCCHI, G.; GIORGETTI, R.; SIRIGNANO, A.; RICCI, G.; BUSARDO, F. P. Optimization of a rapid sample pretreatment for the quantification of COCAINE and its main metabolites in hair through a new and validated GC-MS/MS method. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 204, p. 114282, 2021.

LAU, T.; CONCEIRO, M.; COOPER, G. Determination of 30 synthetic cathinones in postmortem blood using LC–MS–MS. **Journal of Analytical Toxicology**, v. 44, n. 7, p. 679-687, 2020.

LEE, H. Z. S.; KOH, H. B.; TAN, S.; GOH, B. J.; LIM, R.; LIM, J. L. W.; YAP, T. W. A. Identification of closely related new psychoactive substances (NPS) using solid deposition gas-chromatography infra-red detection (GC–IRD) spectroscopy. **Forensic science international**, v. 299, p. 21-33, 2019.

LEE, L. C.; LIONG, C. Y.; JEMAIN, A. A. A contemporary review on Data Preprocessing (DP) practice strategy in ATR-FTIR spectrum. **Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems**, v. 163, p. 64-75, 2017.

LEVITAS, M. P.; ANDREWS, E.; LURIE, I.; MARGINEAN, I. Discrimination of synthetic cathinones by GC–MS and GC–MS/MS using cold electron ionization. **Forensic science international**, v. 288, p. 107-114, 2018.

LI, L.; LURIE, I. S. Regioisomeric and enantiomeric analyses of 24 designer cathinones and phenethylamines using ultra high performance liquid chromatography and capillary electrophoresis with added cyclodextrins. **Forensic science international**, v. 254, p. 148-157, 2015.

LI, L.; LURIE, I. S. Screening of seized emerging drugs by ultra-high performance liquid chromatography with photodiode array ultraviolet and mass spectrometric detection. **Forensic science international**, v. 237, p. 100-111, 2014.

LI, Z.; DEEN, M. J.; KUMAR, S.; SELVAGANAPATHY, P. R. Raman spectroscopy for in-line water quality monitoring—Instrumentation and potential. **Sensors**, v. 14, n. 9, p. 17275-17303, 2014.

LIEBLEIN, D.; MCMAHON M. E.; LEARY P. E.; MASSEY P.; KAMMRATH B. W. A comparison of portable infrared spectrometers, portable Raman spectrometers, and color-based field tests for the on-scene analysis of cocaine. **Spectroscopy**, v. 33, n. 12, 2018.

LÓPEZ-RABUÑAL, Á.; LENDOIRO, E.; CONCEIRO, M.; LÓPEZ-RIVADULLA, M.; CRUZ, A.; DE-CASTRO-RÍOS, A. A LC-MS/MS method for the determination of common synthetic cathinones in meconium. **Journal of Chromatography B**, v. 1124, p. 349-355, 2019.

MAJCHRZAK, M.; CELIŃSKI, R.; KUŚ, P.; KOWALSKA, T.; SAJEWICZ, M. The newest cathinone derivatives as designer drugs: an analytical and toxicological review. **Forensic toxicology**, v. 36, n. 1, p. 33-50, 2018.

MARTINS, B. S. de M.; OLIVEIRA, M. F. de. **Química forense experimental**. São Paulo: Cengage Learning, 2015.

MERCIECA, G.; ODOARDI, S.; MESTRIA, S.; CASSAR, M.; STRANO-ROSSI, S. Application of ultrasound-assisted liquid–liquid microextraction coupled with gas chromatography and mass spectrometry for the rapid determination of synthetic cannabinoids and metabolites in biological samples. **Journal of Separation Science**, v. 43, n. 14, p. 2858-2868, 2020.

MINISTÉRIO DA JUSTIÇA E SEGURANÇA PÚBLICA (2017). **Relatórios de Drogas Sintéticas**. Acesso em: 1. Out. 2022.

MINISTÉRIO DA JUSTIÇA E SEGURANÇA PÚBLICA (2018). **Relatórios de Drogas Sintéticas**. Acesso em: 1. Out. 2022.

MINISTÉRIO DA JUSTIÇA E SEGURANÇA PÚBLICA (2019). **Relatórios de Drogas Sintéticas**. Acesso em: 1. Out. 2022.

MINISTÉRIO DA JUSTIÇA E SEGURANÇA PÚBLICA (2020). **Relatórios de Drogas Sintéticas**. Acesso em: 1. Out. 2022.

MINISTÉRIO DA JUSTIÇA E SEGURANÇA PÚBLICA (2021). **Relatórios de Drogas Sintéticas**. Acesso em: 1. Out. 2022.

MOFFAT, A. C.; OSSELTON, M. D.; WIDDOP, B; WATTS, J. **Clarke's analysis of drugs and poisons**. London: Pharmaceutical press, 2011.

MURO, C. K.; DOTY, K. C.; BUENO, J.; HALÁMKOVÁ, L.; LEDNEV, I. K. Vibrational spectroscopy: recent developments to revolutionize forensic science. **Analytical chemistry**, v. 87, n. 1, p. 306-327, 2015.

NASCIMENTO, R. F. D.; LIMA, A. C. A. D.; BARBOSA, P. G. A.; SILVA, V. P. A. D. **Cromatografia gasosa: aspectos teóricos e práticos**, 2018.

NELSON, K. H.; LÓPEZ-ARNAU, R.; HEMPEL, B. J.; TO, P., MANKE, H. N.; CRISSMAN, M. E., ... & Riley, A. L. Stereoselective effects of the second-generation synthetic cathinone α -pyrrolidinopentiophenone (α -PVP): Assessments of conditioned taste avoidance in rats. **Psychopharmacology**, v. 236, n. 3, p. 1067-1077, 2019.

NIEBEL, A.; KRUMBIEGEL, F.; HARTWIG, S.; PARR, M. K.; TSOKOS, M. Detection and quantification of synthetic cathinones and selected piperazines in hair by LC-MS/MS. **Forensic Science, Medicine and Pathology**, v. 16, n. 1, p. 32-42, 2020.

OMAR, J.; SLOWIKOWSKI, B.; GUILLOU, C.; RENIERO, F.; HOLLAND, M.; BOIX, A. Identification of new psychoactive substances (NPS) by Raman spectroscopy. **Journal of Raman Spectroscopy**, v. 50, n. 1, p. 41-51, 2019.

PANDINO, M. G. S. **Quimiometria associada a técnica espectroscópica RMN aplicada na classificação de múltiplas propriedades físico-químicas do petróleo**. Dissertação, Mestrado em Química. Vitória, ES: UFES, p. 23, 2022.

PAUK, V.; ŽIHLOVÁ, V.; BOROVCOVÁ, L.; HAVLÍČEK, V.; SCHUG, K.; LEMR, K. Fast separation of selected cathinones and phenylethylamines by supercritical fluid chromatography. **Journal of Chromatography A**, v. 1423, p. 169-176, 2015.

PENIDO, C. A.; PACHECO, M. T. T.; ZÂNGARO, R. A.; SILVEIRA JR, L. Identification of different forms of cocaine and substances used in adulteration using near-infrared raman spectroscopy and infrared absorption spectroscopy. **Journal of forensic sciences**, v. 60, n. 1, p. 171-178, 2015.

PHILP, M.; FU, S. A review of chemical ‘spot’ tests: A presumptive illicit drug identification technique. **Drug testing and analysis**, v. 10, n. 1, p. 95-108, 2018.

PHILP, M.; SHIMMON, R.; TAHTOUH, M.; FU, S. Development and validation of a presumptive color spot test method for the detection of synthetic cathinones in seized illicit materials. **Forensic Chemistry**, v. 1, p. 39-50, 2016.

PHILP, M.; SHIMMON, R.; TAHTOUH, M.; FU, S. Development and validation of a presumptive color spot test method for the detection of synthetic cathinones in seized illicit materials. **Forensic Chemistry**, v. 1, p. 39-50, 2016.

PIEPRZYCA, E.; SKOWRONEK, R.; NIŽNANSKÝ, Ľ.; CZEKAJ, Synthetic cathinones—From natural plant stimulant to new drug of abuse. **European Journal of Pharmacology**, v. 875, p. 173012, 2020.

PLOUMEN, C.; MARGINEAN, I.; LURIE, I. S. The utility of silica hydride-based stationary phases for dual-mode ultra high performance liquid chromatography separation of synthetic cathinone positional isomers. **Journal of Separation Science**, v. 43, n. 17, p. 3449-3457, 2020.

QUEIROZ, S. C.; COLLINS, C. H.; JARDIM, I. C. Métodos de extração e/ou concentração de compostos encontrados em fluidos biológicos para posterior determinação cromatográfica. **Química Nova**, v. 24, p. 68-76, 2001.

RIBEIRO, M. V. M. **Desenvolvimento de métodos analíticos para a avaliação da qualidade de cafés torrados, bebidas energéticas e medicamentos contendo esteroides anabolizantes utilizando a espectroscopia de RMN ¹H**. Dissertação, Doutorado em Química. Araraquara, SP: UNESP, p. 25, 2018.

RODRIGUES, A. D. G.; GALZERANI, J. C. Espectroscopias de infravermelho, Raman e de fotoluminescência: potencialidades e complementaridades. **Revista Brasileira de Ensino de Física**, v. 34, 2012.

RODRIGUEZ, R. **Estudo da Emissão de Íons Estáveis e Metaestáveis (LiF) nLi⁺ Induzida por Fragmentos de Fissão do 252 Cf**. Tese de Doutorado. Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2013.

ROMÃO, W.; SCHWAB, N. V.; BUENO, M. I.; SPARRAPAN, R.; EBERLIN, M. N.; MARTINY, A.; MALDANER, A. O. Química forense: perspectivas sobre novos métodos analíticos aplicados à documentoscopia, balística e drogas de abuso. **Química nova**, v. 34, p. 1717-1728, 2011.

SCHMID, M. G.; HÄGELE, J. S. Separation of enantiomers and positional isomers of novel psychoactive substances in solid samples by chromatographic and electrophoretic techniques—A selective review. **Journal of Chromatography A**, v. 1624, p. 461256, 2020.

SEBBEN, J. A. **Aplicação de espectroscopia Raman no monitoramento dos carotenoides em alimentos processados**. Dissertação, Doutorado em Engenharia Química, Porto Alegre, RS: UFRS, 2021.

SHAFI, A.; BERRY, A. J.; SUMNALL, H.; WOOD, D. M.; TRACY, D. K. New psychoactive substances: A review and updates. **Therapeutic advances in psychopharmacology**, v. 10, p. 2045125320967197, 2020.

SHAH, S. A.; DESHMUKH, N. I.; BARKER, J.; PETRÓCZI, A.; CROSS, P.; ARCHER, R.; NAUGHTON, D. P. Quantitative analysis of mephedrone using liquid chromatography tandem mass spectroscopy: application to human hair. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, v. 61, p. 64-69, 2012.

SHAMEER, P. M.; NISHATH, P. M. Exploration and enhancement on fuel stability of biodiesel: A step forward in the track of global commercialization. In: **Advanced biofuels**. Woodhead Publishing, 2019.

SILVA, C. S. **Uso de imagens hiperespectrais na região do infravermelho próximo para identificar fraudes em documentos**. Dissertação, Mestrado em Química, Recife, PE: UFPE, 2013.

SILVA, C.B.S. **Processamento de Sinais de Ressonância Magnética Nuclear Usando Classificador Neural para Reconhecimento de Carne Bovina**. 2007. Dissertação, Mestrado em Engenharia Elétrica, São Carlos, SP: USP, 2007.

SILVEIRA, A. M. da; CABRAL, P. F. de O.; QUEIROZ, S. L. Química forense no ensino de química: análise da produção acadêmica nacional (2000-2018). **Scientia Naturalis**, v. 3, n. 4, 2021.

SKOOG, D. A.; HOLLER, F. J.; CROUCH, S. R. **Principles of instrumental analysis**. Cengage learning, 2017.

SKULTETY, L.; FRYCAK, P.; QIU, C.; SMUTS, J.; SHEAR-LAUDE, L.; LEMR, K.; HAVLICEK, V. Resolution of isomeric new designer stimulants using gas chromatography–vacuum ultraviolet spectroscopy and theoretical computations. **Analytica Chimica Acta**, v. 971, p. 55-67, 2017.

SMITH, J. P.; SUTCLIFFE, O. B.; BANKS, C. E. An overview of recent developments in the analytical detection of new psychoactive substances (NPSs). **Analyst**, v. 140, n. 15, p. 4932-4948, 2015.

STEUER, A. E.; BROCKBALS, L.; KRAEMER, T. Metabolomic strategies in biomarker research—new approach for indirect identification of drug consumption and sample manipulation in clinical and forensic toxicology?. **Frontiers in Chemistry**, v. 7, p. 319, 2019.

STOJANOVSKA, N.; TAHTOUH, M.; KELLY, T.; BEAVIS, A.; FU, S. Presumptive analysis of 4-methylmethcathinone (mephedrone) using desorption electrospray ionisation-mass spectrometry (DESI-MS). **Australian Journal of Forensic Sciences**, v. 46, n. 4, p. 411-423, 2014.

SWGDRUG. **SCIENTIFIC WORKING GROUP FOR THE ANALYSIS OF SEIZED DRUGS (SWGDRUG) RECOMMENDATIONS**. Version 8.0. 2019. Disponível em: <<https://www.swgdrug.org/approved.htm>>. Acesso em: 26. Fev. 2022.

SWORTWOOD, M. J.; HEARN, W. L.; DECAPRIO, A. P. SWORTWOOD, Madeleine J.; HEARN, W. Lee; DECAPRIO, Anthony P. Cross-reactivity of designer drugs, including cathinone derivatives, in commercial enzyme-linked immunosorbent assays. **Drug Testing and Analysis**, v. 6, n. 7-8, p. 716-727, 2014.

TOOLE, K. E.; FU, S.; SHIMMON, R. G.; KRAYMEN, N.; TAFLAGA, S.; FORENSIC, A. F. Color tests for the preliminary identification of methcathinone and analogues of methcathinone. **Microgram J**, v. 9, n. 1, p. 27-32, 2012.

TRINKLEIN, T. J.; THAPA, M.; LANPHERE, L. A.; FROST, J. A.; KORESCH, S. M.; ALDSTADT III, J. H. Sequential injection analysis coupled to on-line benchtop proton NMR: Method development and application to the determination of synthetic cathinones in seized drug samples. **Talanta**, v. 231, p. 122355, 2021.

UCHIYAMA, N.; MATSUDA, S.; KAWAMURA, M.; SHIMOKAWA, Y.; KIKURA-HANAJIRI, R.; ARITAKE, K.; GODA, Y. Characterization of four new designer drugs, 5-chloro-NNEI, NNEI indazole analog, α -PHPP and α -POP, with 11 newly distributed designer drugs in illegal products. **Forensic Science International**, v. 243, p. 1-13, 2014.

UCHIYAMA, N.; SHIMOKAWA, Y.; KAWAMURA, M.; KIKURA-HANAJIRI, R.; HAKAMATSUKA, T. Chemical analysis of a benzofuran derivative, 2-(2-ethylaminopropyl) benzofuran (2-EAPB), eight synthetic cannabinoids, five cathinone derivatives, and five other designer drugs newly detected in illegal products. **Forensic Toxicology**, v. 32, n. 2, p. 266-281, 2014.

UNODC (2006). **United Nations Office on Drugs and Crime - Recommended Methods for the Identification and Analysis of Amphetamine, Methamphetamine and their Ring-substituted Analogues in Seized Materials**. Disponível em: <<https://www.unodc.org/unodc/en/scientists/recommended-methods-for-the-identification-and-analysis-of-amphetamine--methamphetamine-and-their-ring-substituted-analogues-in-seized-materials.html>>. Acesso em: 26. Set. 2022.

UNODC (2015). **United Nations Office on Drugs and Crime - International Collaborative Exercises (ICE) 2015 Round 1 - Summary Report Seized Materials**. Disponível em: <<https://www.unodc.org/unodc/en/scientists/international-collaborative-exercises-ice-2015-round-1-summary-report---seized-materials.html>>. Acesso em: 26. Set. 2022.

UNODC (2016). **United Nations Office on Drugs and Crime**. Disponível em: <<https://www.unodc.org/>>. Acesso em: 25. Fev. 2022.

UNODC (2021). **United Nations Office on Drugs and Crime - Early Warning Advisory on NPS**. Disponível em: <<https://www.unodc.org/LSS/Page/NPS>>. Acesso em: 25. Fev. 2022.

UNODC (2021). **United Nations Office on Drugs and Crime - Recommended methods for the Identification and Analysis of Synthetic Cathinones in Seized Materials**. Disponível em: <<https://www.unodc.org/unodc/en/scientists/recommended-methods-for-the-identification-and-analysis-of-synthetic-cathinones-in-seized-materials.html>>. Acesso em: 04. Out. 2022.

UNODC (2021). **United Nations Office on Drugs and Crime – Regional diversity and the impact of scheduling on NPS trends.** v. 25 Disponível em: <<https://www.unodc.org/unodc/en/scientists/global-smart-update-2021-vol25.html>>. Acesso em: 21. Set. 2022.

WAGMANN, L.; JACOBS, C. M.; MEYER, M. R. New Psychoactive Substances: Which Biological Matrix is the Best for Clinical Toxicology Screening?. **Therapeutic Drug Monitoring**, 2022.

WANG, P.; SUN, J.; ZHANG, T.; LIU, W. Vibrational spectroscopic approaches for the quality evaluation and authentication of virgin olive oil. **Applied Spectroscopy Reviews**, v. 51, n. 10, p. 763-790, 2016.

WEST, M. J.; WENT, M. J. Detection of drugs of abuse by Raman spectroscopy. **Drug testing and analysis**, v. 3, n. 9, p. 532-538, 2011.

WEYERMANN, C.; MIMOUNE, Y.; ANGLADA, F.; MASSONNET, G.; ESSEIVA, P.; BUZZINI, P. Applications of a transportable Raman spectrometer for the in situ detection of controlled substances at border controls. **Forensic science international**, v. 209, n. 1-3, p. 21-28, 2011.

World Health Organization. **Lexicon of Alcohol and Drug Terms**. World Health Organization: Geneva, Switzerland, 1994.

ZAPATA, F.; MATEY, J. M.; MONTALVO, G.; GARCÍA-RUIZ, C. Chemical classification of new psychoactive substances (NPS). **Microchemical Journal**, v. 163, p. 105877, 2021

ZUBA, D.; ADAMOWICZ, P. Analytical methods used for identification and determination of synthetic cathinones and their metabolites. In: **Synthetic Cathinones**. Springer, Cham, 2018. p. 41-69.