

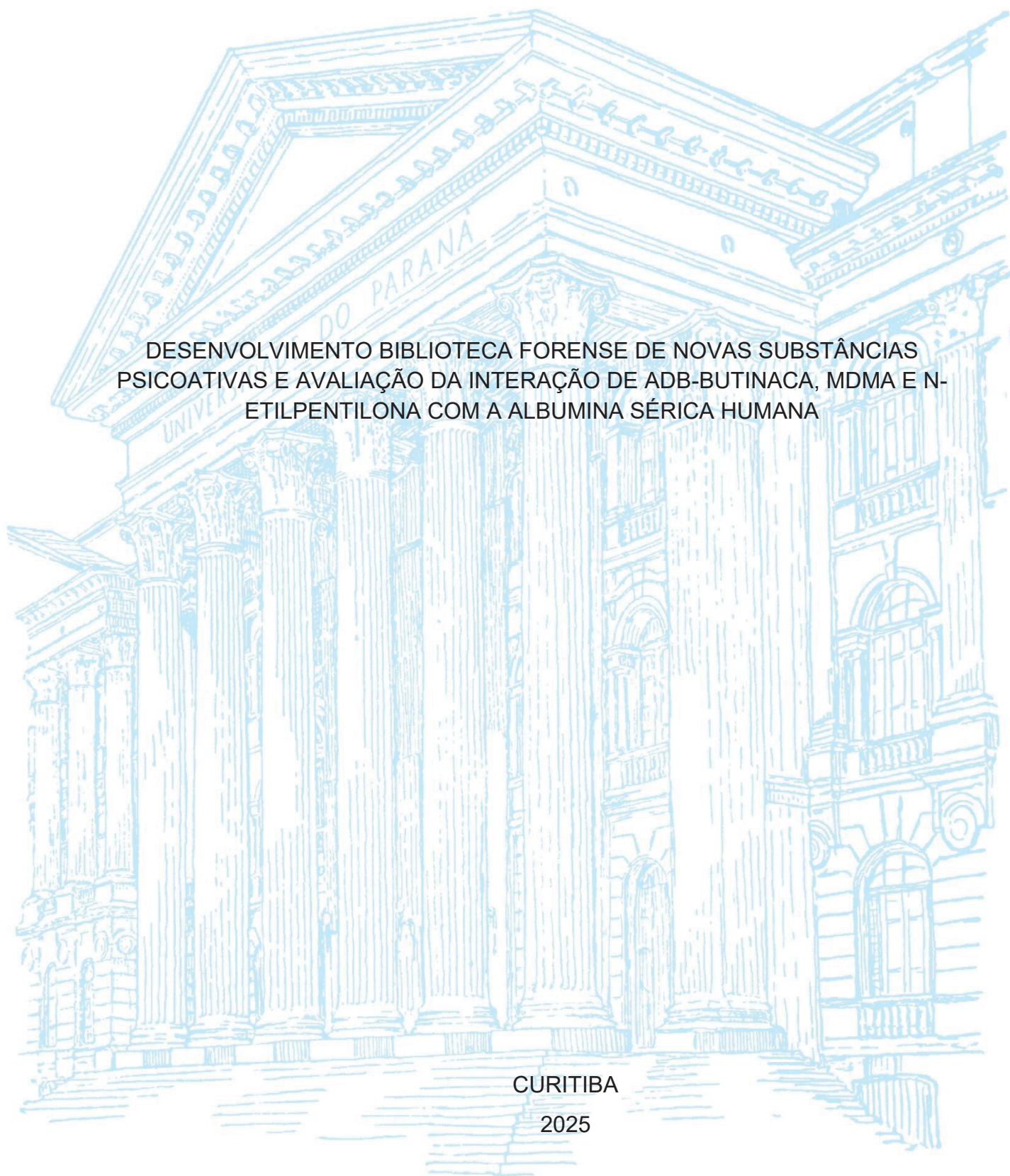
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

ISABELLA FERREIRA MELO

DESENVOLVIMENTO BIBLIOTECA FORENSE DE NOVAS SUBSTÂNCIAS
PSICOATIVAS E AVALIAÇÃO DA INTERAÇÃO DE ADB-BUTINACA, MDMA E N-
ETILPENTILONA COM A ALBUMINA SÉRICA HUMANA

CURITIBA

2025



ISABELLA FERREIRA MELO

DESENVOLVIMENTO BIBLIOTECA FORENSE DE NOVAS SUBSTÂNCIAS
PSICOATIVAS E AVALIAÇÃO DA INTERAÇÃO DE ADB-BUTINACA, MDMA E N-
ETILPENTILONA COM A ALBUMINA SÉRICA HUMANA

Tese apresentada ao curso de Pós-Graduação em
Ciências - Bioquímica, Setor de Bioquímica,
Universidade Federal do Paraná, como requisito
parcial à obtenção do título de Doutor em Ciências-
Bioquímica.

Orientador: Prof. Dr. Guilherme Lanzi Sassaki

Coorientador: Dr. Leociley Rocha Alencar Menezes

CURITIBA
2025

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
SISTEMA DE BIBLIOTECAS – BIBLIOTECA DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

Melo, Isabella Ferreira, 1990-

Desenvolvimento biblioteca forense de novas substâncias psicoativas e avaliação da interação de ADB-BUTINACA, MDMA e N-etilpentilona com a albumina sérica humana / Isabella Ferreira Melo. – Curitiba, 2025.

1 recurso on-line : PDF.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências Biológicas, Programa de Pós-Graduação em Ciências (Bioquímica).

Orientadora: Prof. Dr. Guilherme Lanzi Sassaki.

Coorientadora: Dr. Leociley Rocha Alencar Menezes.

1. Psicotrópicos. 2. Canabinóides. 3. Medicamentos sintéticos. I. Sassaki, Guilherme Lanzi, 1975-. II. Menezes, Leociley Rocha Alencar, 1991-. III. Universidade Federal do Paraná. Setor de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Ciências (Bioquímica). IV. Título.

Bibliotecária: Giana Mara Seniski Silva. CRB-9/1406

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação CIÊNCIAS (BIOQUÍMICA) da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da tese de Doutorado de **ISABELLA FERREIRA MELO**, intitulada: **Desenvolvimento biblioteca forense de novas substâncias psicoativas e avaliação da interação de ADB-BUTINACA, MDMA E N-etilpentilona com a albumina sérica humana**, sob orientação do Prof. Dr. GUILHERME LANZI SASSAKI, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de doutora está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 29 de Agosto de 2025.

Assinatura Eletrônica
23/09/2025 17:37:31.0
GUILHERME LANZI SASSAKI
Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica
24/09/2025 14:33:16.0
JULIANE CARLOTTO
Avaliador Externo (POLÍCIA CIENTÍFICA-PR)

Assinatura Eletrônica
25/09/2025 22:02:52.0
JOICE MARIA DA CUNHA
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica
25/09/2025 11:00:36.0
CLAUDIO DA CUNHA
Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Dedico este trabalho à minha mãe, que com amor e sabedoria me ensinou
que o estudo é um caminho de libertação.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer a Deus, pelas inúmeras oportunidades que tive em minha vida e pela força que me concedeu para superar os desafios ao longo da jornada da pós-graduação.

Agradeço à minha família - meu pai, minha mãe e meus irmãos - que sempre foi meu alicerce. À minha mãe, em especial, pelo exemplo de mulher que transcende as limitações de seu tempo. Ao meu marido, Thiago, pelo apoio e pela paciência durante todo esse período.

Agradeço à Polícia Científica do Paraná (PCP) pelo suporte durante a execução desta pesquisa e pela oportunidade de descobrir, em um emprego, uma verdadeira vocação.

À Universidade Federal do Paraná, especialmente ao Programa de Pós-Graduação em Ciências – Bioquímica, pela oportunidade de realizar este trabalho.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Guilherme Lanzi Sassaki, não há palavras suficientes para expressar minha gratidão por ter sido sua orientanda. Agradeço por confiar em mim e me acolher em seu grupo de pesquisa mesmo sem me conhecer previamente e ciente das minhas limitações de dedicação exclusiva. Sou profundamente grata pela generosidade com que compartilhou seu conhecimento e pela empatia demonstrada nas inúmeras adversidades profissionais e pessoais que enfrentei ao longo desse período. Agradeço também por ter me auxiliado não apenas na pesquisa, mas no próprio exercício da minha atividade pericial. O senhor é um exemplo de pesquisador que, mesmo com anos de experiência, permanece na bancada "colocando a mão na massa". A liberdade concedida durante o processo foi essencial para que eu conseguisse conciliar as disciplinas, os experimentos e a rotina de trabalho.

Ao meu coorientador, Dr. Leociley Rocha Alencar Menezes, que literalmente segurou minha mão ao longo desses quatro anos. Sua imensa generosidade e dedicação à pesquisa me ensinaram a não desistir diante das dificuldades experimentais. Obrigada pelas incontáveis horas dedicadas ao nosso trabalho e por compartilhar comigo seus conhecimentos, especialmente sobre escrita científica. Seu

exemplo de ética na pesquisa me acompanhará ao longo de toda minha carreira como policial científica.

Agradeço à banca, composta pela Dra. Gláucia Regina Martinez e pelo Dr. Marcelo Muller dos Santos, pela avaliação criteriosa e pelo acompanhamento ao longo dos últimos quatro anos.

Agradeço aos pesquisadores e técnicos laboratoriais Dra. Flávia Lada, Dra. Keylla Lençone e Dr. Arquimedes Paixão, pelo auxílio na execução experimental.

Ao meu colega e amigo, perito Luís Henrique Ferreira de Moraes, pelas inúmeras contribuições a este trabalho e pelo companheirismo nos quase seis anos de atuação conjunta na perícia. Obrigada por compartilhar seu conhecimento e sua curiosidade intelectual.

Aos amigos peritos Emílio Merino e Viviane Zibe, pelo apoio e companheirismo em momentos cruciais.

Aos meus companheiros e amigos do Sindicato dos Peritos Oficiais e Auxiliares de Perícia do Paraná (SINPOAPAR), a perita Denise Berejuk e o perito Paulo Brito, pelo apoio e compreensão na etapa final dessa jornada.

Às peritas Patrícia Cancelier, Raquel Vilhena e Gabriela de Moraes, que, na condição de chefia, demonstraram empatia e sensibilidade ao permitirem a realização desta pesquisa.

A todos os amigos e colegas da Seção de Química Forense, especialmente Eduardo Lenordi, Marina Gomes, Fábila Tomie e Maria Eduarda, pelo apoio, parceria e generosidade em compartilhar conhecimento.

À perita Mariana Ulyssea, por me apresentar ao Prof. Guilherme Sasaki e, de certa forma, dar início a essa trajetória.

E, com carinho especial, aos meus amigos Agatha Christie, Petit Gatou e Raman, pelo apoio emocional e pelo amor incondicional.

*"Nada na vida deve ser temido, apenas compreendido. Agora é hora de compreender mais, para temer menos."
(Marie Curie)*

RESUMO

Nas últimas décadas, observou-se um crescimento significativo na diversificação e comercialização de novas substâncias psicoativas (NSP) em escala global. O presente trabalho investigou as mudanças no perfil químico de amostras de selos e comprimidos de ecstasy apreendidos no estado do Paraná (Brasil), entre os anos de 2014 e 2024. Além disso, foi desenvolvida uma biblioteca forense de NSP e analisado o perfil de ligação à albumina sérica humana (HSA) de três compostos: MDMA, N-etilpentilona e ADB-BUTINACA. Ao todo, foram identificadas 64 substâncias químicas, das quais 53 foram classificadas como NSP. O número de requisições periciais para análise de selos e comprimidos variou ao longo dos anos. As principais substâncias identificadas pertencem à classe dos estimulantes do sistema nervoso central, com predominância das fenetilaminas. Nos comprimidos de ecstasy, a substância mais recorrente foi a 3,4-metilenodioxianfetamina (MDA), enquanto nos selos destacou-se a série dos NBOHs e o dietilamida do ácido lisérgico (LSD). Também se observou um aumento progressivo nas apreensões de LSD, especialmente em selos, concomitantemente à redução na variedade de NSP identificadas ao longo do tempo. Por meio da técnica de ressonância magnética nuclear com transferência de magnetização por saturação (NMR-STD), foram determinadas as constantes de dissociação (K_d) e os epítomos de ligação do MDMA ($K_d = 3,36$ mM), da N-etilpentilona ($K_d = 2,09$ mM) e da ADB-BUTINACA ($K_d = 0,35$ mM) com a HSA. Além disso, os resultados sugerem que a ADB-BUTINACA interage com os três principais sítios de ligação da albumina — Sudlow I e II e sítio III. Os resultados indicam que o perfil químico das drogas sintéticas identificadas no Paraná é dinâmico, diversificado e resiliente. A redução observada na variedade de NSP ao longo dos anos coincide com o fortalecimento das medidas regulatórias e legislativas, em âmbito nacional e internacional, voltadas ao controle rigoroso de substâncias psicoativas. Ademais, a caracterização do perfil de ligação dessas substâncias químicas à HSA oferece subsídios para novos estudos toxicológicos, biofarmacêuticos e forenses.

Palavras-chave: NOVAS SUBSTÂNCIAS PSICOATIVAS, CANABINOIDES SINTÉTICOS, DROGAS SINTÉTICAS, HSA, STD.

ABSTRACT

In recent decades, there has been significant growth in the diversification and commercialization of new psychoactive substances (NPS) on a global scale. This study investigated changes in the chemical profile of stamp samples and ecstasy tablets seized in the state of Paraná, Brazil, between 2014 and 2024. Furthermore, a forensic NPS library was developed and the binding profile of three compounds to human serum albumin (HSA): MDMA, *N*-ethylpentylone, and ADB-BUTINACA. A total of sixty-four chemical substances were identified, of which fifty-three were classified as NPS. The number of forensic requests for stamp and tablet analysis varies over the years. The main substances identified belong to the central nervous system stimulant class, with phenethylamines predominating. In ecstasy tablets, the most common substance was 3,4-methylenedioxymphetamine (MDA), while in postage stamps, the NBOH series and lysergic acid diethylamide (LSD) stood out. A progressive increase in seizures of LSD was also observed, especially in postage stamps, concomitant with a reduction in the variety of NSP identified over time. Using saturation magnetization transfer nuclear magnetic resonance (STD-NMR), the dissociation constants (K_d) and binding epitopes of MDMA ($K_d = 3.36$ mM), *N*-ethylpentylone ($K_d = 2.09$ mM), and ADB-BUTINACA ($K_d = 0.35$ mM) to HSA were determined. Furthermore, the advantage is that ADB-BUTINACA interacts with the three main albums in binding sites—Sudlow I, II, and III. The results indicate that the chemical profile of synthetic drugs identified in Paraná is robust, specific, and resilient. The observed reduction in the variety of NSP over the years coincides with the strengthening of regulatory and legislative measures, both nationally and internationally, outside the specific control of psychoactive substances. Furthermore, characterizing the binding profile of the most prevalent substances to HSA provides information for toxicological, biopharmaceutical, and forensic studies.

Keywords: NEW PSYCHOACTIVE SUBSTANCES, SYNTHETIC CANNABINOIDS, SYNTHETIC DRUGS, HSA, STD.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1- OCORRÊNCIA DE NOTIFICAÇÕES DE NSP PELO MUNDO.	31
FIGURA 2 - EXEMPLOS DE CENÁRIOS - POSSÍVEIS ABORDAGENS LEGAIS.....	33
FIGURA 3 - NSP NOTIFICADAS AO SISTEMA DE ALERTA RÁPIDO DA UNODC ENTRE 2012-2023 CLASSIFICADAS POR GRUPO FARMACOLÓGICO.	35
FIGURA 4– ESTRUTURA GERAL DAS FENETILAMINAS SUBSTITUÍDAS.	36
FIGURA 5– LIVRO PIHKAL DE ALEXANDER SHULGIN.	37
FIGURA 6– ESTRUTURA DO MDA E DO MDMA.	38
FIGURA 7 - COMPRIMIDOS DE ECSTASY ENCAMINHADOS À POLÍCIA CIENTÍFICA DO PARANÁ.	39
FIGURA 8– PRECURSORES DE SÍNTESE DO MDMA E DO MDA.	40
FIGURA 9 – MAPA DE LOCALIZAÇÃO DE LABORATÓRIO DE SÍNTESE DE ECSTASY APREENDIDOS NO BRASIL NO PERÍODO DE 2018- 2020	41
FIGURA 10 – ESTRUTURA DAS CATINONAS SINTÉTICAS.	42
FIGURA 11 – EXEMPLIFICAÇÃO DA NOMENCLATURA DOS CANABIONIDES SINTÉTICOS.....	46
FIGURA 12– CLASSIFICAÇÃO DAS TÉCNICAS ANALÍTICAS SEGUNDO A SWGDRUG.	48
FIGURA 13 - ESPECTRO ELETROMAGNÉTICO COM DESTAQUE PARA REGIÃO DO VISÍVEL AO INFRAVERMELHO	50
FIGURA 14 – COMPONENTES DO ESPECTRÔMETRO DE MASSAS.....	52
FIGURA 15- EXPERIMENTO DE STD.	55
FIGURA 16- ESTRUTURA DA HSA.	62
FIGURA 17 – SÍTIOS DE LIGAÇÃO DA HSA.	64
FIGURA 18 - DISTRIBUIÇÃO ANUAL DAS PRINCIPAIS SUBSTÂNCIAS IDENTIFICADAS EM AMOSTRAS DE SELOS E COMPRIMIDOS DE ECSTASY ANALISADAS NO ESTADO DO PARANÁ (BRASIL) NO PERÍODO DE 2014 A 2024.	77
FIGURA 19- COMPARAÇÃO DO MATERIAL TOTAL APREENDIDO (NÚMERO ABSOLUTO) DE SELOS COM COMPRIMIDOS DE ECSTASY NO ESTADO DO PARANÁ (BRASIL) NO PERÍODO DE 2014 A 2024.....	78
FIGURA 20 - FREQUÊNCIA ANUAL DE SUBSTÂNCIAS EM AMOSTRAS DE SELOS NO PERÍODO DE 2014 A 2024.....	80
FIGURA 21 - TENDÊNCIAS DE APREENSÕES DE SELOS DE 2014 A 2024.....	81
FIGURA 22 - FREQUÊNCIA ANUAL DE NOVAS SUBSTÂNCIAS EM AMOSTRAS DE N COMPRIMIDOS DE ECSTASY O PERÍODO DE 2014 A 2024.....	82
FIGURA 23 – TENDÊNCIAS NAS CRISES DE ECSTASY DE 2014 A 2024	83
FIGURA 24 - DISTRIBUIÇÃO DE NPS IDENTIFICADOS POR GRUPO DE EFEITO	85
FIGURA 25 – LINHA DO TEMPO DO PERFIL QUÍMICO DAS DROGAS SINTÉTICAS NO ESTADO DO PARANÁ (BRASIL) NO PERÍODO DE 2014 A 2024.	87
FIGURA 26 - MAPA DA DISTRIBUIÇÃO DE SELOS APREENDIDAS NO ESTADO DO PARANÁ (BRASIL).	89

FIGURA 27: MAPA DA DISTRIBUIÇÃO DE ECSTASY APREENDIDAS NO ESTADO DO PARANÁ (BRASIL).	90
FIGURA 28 – MAPA DA DISTRIBUIÇÃO DE AGONISTAS DE RECEPTORES CANNABINOIDES SINTÉTICOS APREENDIDOS NO ESTADO DO PARANÁ (BRASIL).	91
FIGURA 29 – EXEMPLOS DE COMPRIMIDOS DE ECSTASY UTILIZADOS NO ESTUDO.	94
FIGURA 30 – ENANTIÔMEROS DO MDMA.	94
FIGURA 31 – CRISTAIS DE MDMA UTILIZADOS NOS ENSAIOS DE INTERAÇÃO COM HSA.	95
FIGURA 32 – ESPECTRO DE MASSAS (IE-EM) DA SUBSTÂNCIA MDMA.	96
FIGURA 33 – ESPECTRO DE INFRAVERMELHO DA AMOSTRA DE MDMA.	97
FIGURA 34 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H DO MDMA (600 MHz, 298 K, D_2O).	98
FIGURA 35 - ESPECTRO DE $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ DE MDMA EM D_2O A 150 MHz.	99
FIGURA 36 - MAPA DE CORRELAÇÃO DIRETA $1\text{H}-^{13}\text{C}$ HSQC DO MDMA EM D_2O A 600 (1H) E 150 MHz (^{13}C), RESPECTIVAMENTE.	100
FIGURA 37 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LONGA DISTÂNCIA $1\text{H}-^{13}\text{C}$ HMBC DO MDMA EM D_2O A 600 (1H) E 150 MHz (^{13}C), RESPECTIVAMENTE.	100
FIGURA 38 – ESTRUTURA QUÍMICA DA SUBSTÂNCIA N-ETILPENTILONA.	102
FIGURA 39 - CRISTAIS DE N-ETILPENTILONA UTILIZADOS NOS ENSAIOS DE INTERAÇÃO COM HSA.	103
FIGURA 40- – ESPECTRO DE MASSAS (IE-EM) DA SUBSTÂNCIA N-ETILPENTILONA.	104
FIGURA 41 - ESPECTRO DE INFRAVERMELHO DA AMOSTRA DE N-ETILPENTILONA.	105
FIGURA 42 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H DA N-ETILPENTILONA (600 MHz, 298 K, D_2O).	106
FIGURA 43 - ESPECTRO DE $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ DE N-ETILPENTILONA EM D_2O A 150 MHz.	107
FIGURA 44- - MAPA DE CORRELAÇÃO DE UMA LIGAÇÃO $1\text{H}-^{13}\text{C}$ DO EXPERIMENTO DE RMN HSQC DE N-ETILPENTILONA EM D_2O A 600 (1H) E 150 MHz (^{13}C), RESPECTIVAMENTE.	107
FIGURA 45 - DE CORRELAÇÃO DE LONGO ALCANCE $1\text{H}-^{13}\text{C}$ DO EXPERIMENTO DE RMN HMBC DE N-ETILPENTILONA EM D_2O A 600 (1H) E 150 MHz (^{13}C), RESPECTIVAMENTE.	108
FIGURA 46 – MATERIAL ENCAMINHADO A PCP EM QUE FOI IDENTIFICADO ADB-	110
FIGURA 47 - ESPETRO DE MASSA DA SUBSTÂNCIA ADB-BUTINACA.	111
FIGURA 48 – ESPECTRO DE IV DA SUBSTÂNCIA ADB-BUTINACA.	112
FIGURA 49 - ESPECTRO DE ^1H DA NSP ADB-BUTINACA (600 MHz, CDCl_3)	113
FIGURA 50 - ESPECTRO DE $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ DE ADB-BUTINACA EM D_2O A 150 MHz.	114
FIGURA 51 - MAPA DE CORRELAÇÃO DE UMA LIGAÇÃO $1\text{H}-^{13}\text{C}$ DO EXPERIMENTO DE RMN HSQC DA ADB-BUTINACA EM CDCl_3 A 600 (1H) E 150 MHz (^{13}C), RESPECTIVAMENTE.	114
FIGURA 52 - DE CORRELAÇÃO DE LONGO ALCANCE $1\text{H}-^{13}\text{C}$ DO EXPERIMENTO DE RMN HMBC DE ADB-BUTINACA EM CDCl_3 A 600 (1H) E 150 MHz (^{13}C), RESPECTIVAMENTE.	115

FIGURA 53 – ESPECTRO DA ADB-BUTINACA (600 MHZ, MEOH) E ESPECTRO DA ADB-BUTINACA E O COM HSA (25:1) (600 MHZ, 298 K, D ₂ O/MEOH 95:05, 50 MM PBS, 50 MM DE NA ₂ CO ₃).	117
FIGURA 54 - EXEMPLIFICAÇÃO DA OBTENÇÃO DO ESPECTRO DE RMN STD DA ADB-BUTINACA NA PRESENÇA DA HSA (600 MHZ, 298 K, D ₂ O/DMSO 95:05, 50 MM PBS, 50 MM DE NA ₂ CO ₃).	118
FIGURA 55 – MAPEAMENTO DO EPÍTOPO DE LIGAÇÃO DO MDMA E DA N-ETILPENTILONA A PARTIR DOS EXPERIMENTOS DE RMN STD.	119
FIGURA 56 – MAPEAMENTO DO EPÍTOPO DE LIGAÇÃO DO ADB-BUTINACA A PARTIR DOS EXPERIMENTOS DE RMN STD.	120
FIGURA 57 – COMPARAÇÃO ENTRE OS EPÍTOPOS DE LIGAÇÃO DO ADB-BUTINACA A PARTIR DOS EXPERIMENTOS DE RMN STD E OS GRUPOS FARMACOFOROS.	121
FIGURA 58 - CURVA DE TITULAÇÃO UTILIZANDO O A _{STD0[L]} EM FUNÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE LIGANTE [L] PARA O COMPOSTO MDMA (50 MM DE PBS, 50 MM DE NA ₂ CO ₃ , 298 K).	123
FIGURA 59- CURVA DE TITULAÇÃO UTILIZANDO O A _{STD0[L]} EM FUNÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE LIGANTE [L] PARA O COMPOSTO N-ETILPENTILONE (50 MM DE PBS, 50 MM DE NA ₂ CO ₃ , 298 K).	123
FIGURA 60 – ESTRUTURA QUÍMICA DOS COMPOSTOS METILONA E MDMA.	125
FIGURA 61- CURVA DE TITULAÇÃO UTILIZANDO O A _{STD0[L]} EM FUNÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE LIGANTE [L] PARA O COMPOSTO ADB - BUTINACA (50 MM DE PBS, 298 K).	126
FIGURA 62- CURVA DE TITULAÇÃO UTILIZANDO O A _{STD0[L]} EM FUNÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE LIGANTE [L] PARA O COMPOSTO ADB - BUTINACA (50 MM DE PBS, 50 MM DE NA ₂ CO ₃ , 298 K).	129
FIGURA 63 – RAO HIDRODINÂMICO DA HSA E NA PRESENÇA DA ADB-BUTINACA.	131
FIGURA 64 – EXPERIMENTO DE COMPETIÇÃO POR SÍTIO POR RMN STD.	134
FIGURA 65 – SIMULAÇÃO DE INTERAÇÃO DA ADB-BUTINACA AO NO SÍTIO I.	136

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 – CLASSIFICAÇÃO FARMACOLÓGICA DAS NSP E CORRELAÇÃO COM OS GRUPOS QUÍMICOS.	34
QUADRO 2 – RESUMO DE TÉCNICAS APLICADAS AO ESTUDO DE INTERAÇÃO LIGANTE E MACROMOLÉCULA.	59

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – TOTAL DE LAUDOS AVALIADOS.....	67
TABELA 2 – CONDIÇÕES UTILIZADAS PARA O EXPERIMENTO DE TITULAÇÃO POR RMN STD PARA A ADB- BUTINACA.	71
TABELA 3 - CONDIÇÕES UTILIZADAS PARA O EXPERIMENTO DE TITULAÇÃO POR RMN STD PARA OS COMPOSTOS MDMA E N-ETILPENTILONA.	71
TABELA 4 - MODELO DE REGRESSÃO BINOMIAL NEGATIVA AJUSTADA PARA AVALIAR A TAXA DE OCORRÊNCIA DE DROGAS NO PERÍODO DE 2014 A 2024.	79
TABELA 5-RELAÇÃO DE NSP MAIS FREQUENTES POR ANO, NO PERÍODO DE 2014 A 2020, EM FREQUÊNCIA PERCENTUAL.	81
TABELA 6 -DISTRIBUIÇÃO DE NSP POR CLASSE FARMACOLÓGICA	86
TABELA 7 -DISTRIBUIÇÃO DOS CANABINOIDES SINTÉTICOS NO PERÍODO DE 2014 -2024. ...	88
TABELA 8 – DADOS ESPECTRAIS DE RMN DE ^1H E ^{13}C PARA O MDMA EM D_2O (600 MHZ, 298 K).....	101
TABELA 9 – DADOS ESPECTRAIS DE RMN DE ^1H E ^{13}C PARA A CATINONA N-ETILPENTILONA EM D_2O (600 MHZ, 298 K).	108
TABELA 10 - DADOS ESPECTRAIS DE RMN DE ^1H E ^{13}C PARA A CATINONA ADB- BUTINACA EM CDCl_3 (600 MHZ, 298 K).....	115
TABELA 11 - CONSTANTES DE DISSOCIAÇÃO (K_D) CALCULADAS UTILIZANDO OS VALORES DE A_{STD0} PARA MDMA E N-ETILPENTILONA (50 MM PBS, 50 MM DE NaCl, 298 K).....	124
TABELA 12 - CONSTANTES DE DISSOCIAÇÃO (K_D) CALCULADAS UTILIZANDO OS VALORES DE A_{STD0} PARA ADB-BUTINACA (50 MM PBS, 298 K).	127
TABELA 13 – VALORES DE ASTD NA PRESENÇA DE VARFARINA, DIAZEPAM E LIDOCAÍNA.	135

LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

ADB-BUTINACA - *N* - [(2 *S*) -1-amino-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il] -1-butil-1 *H* - indazol-3-carboxamida

ADB-5Br-INACA - *N* - [(2*S*) -1-amino-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il] -5-bromo-1-butilindazol -3-carboxamida.

ADB- 4en-PINACA - *N* - [(2 *S*) -1-amino-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il] -1-(pent-4-en-1-il) -1 *H* -indazol-3-carboxamida

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ATR - Refletância total atenuada.

CB1 - Receptor canabinoide tipo 1

CB2 - Receptor canabinoide tipo 2

CL - Cromatografia líquida.

CP- 47.497 - 2- [(1 *S* ,3 *R*)-3-hidroxíciclohexil]-5-(2-metiloctan-2-il) fenol

DC – Dicroísmo Circular

D₂O – óxido de deutério

DOB - 4-Bromo-2,5-dimetoxifenil-isopropilamina

DOC - 4-Cloro-2,5-dimetoxianfetamina

DLS - Espalhamento Dinâmico de Luz

FA – Sítio dos ácidos graxos da albumina sérica humana.

FID – *Free Induction Decay*.

FT- ICR - Espectrometria de Massas por Ressonância Cíclotron de Íons com Transformada de Fourier.

ION TRAP – Analisador de massas do tipo armadilha de ions.

GABA – Ácido gama-aminobutírico.

GDL – Sistema de Gestão de Laudos da Polícia Científica do Paraná.

CG-EM– Cromatografia de gasosa acoplada a espectrometria de massas.

EM – Espectrometria de massas.

ESI – *Electrospray ionization*.

HPLC - Cromatografia Líquida de Alta Eficiência.

HSA – Albumina sérica humana.

HSQC – *Heteronuclear single quantum coherence spectroscopy*.

HU-210 - (6a *R* ,10a *R*)-9-(hidroximetil)-6,6-dimetil-3-(2-metiloctan-2-il)-6 *H* , 6a *H* , 7 *H* , 10 *H* , 10 a *H* -benzo [*c*] isocromen-1-ol

IUPAC – União Internacional de Química Pura e Aplicada.

ITC - Calorimetria de Titulação Isotérmica

IV – Espectroscopia de infravermelho

JWH -018 - (1-(2-morfolin-4-iletil)indol-3-il)-4-metoxinaftalen-1-ilmetanona

K_d – Constante de dissociação

K2 – Termo popular para designar canabinoide sintético.

K4 - Termo popular para designar canabinoide sintético.

K9 - Termo popular para designar canabinoide sintético.

LSD - Dietilamida do ácido lisérgico

MeOH - Metanol

MDA – 3,4-metilenodioxianfetamina

MDA 19 – (3Z)-N'-(1-hexil-2-oxoindolin-3-ilideno)benzohidrazida.

MDE – 1-(1,3-Benzodioxol-5-il)- N -etilpropan-2-amina

MDMB -5Br – INACA - N-(1H- indazol-3-il carbonil)-3- metil-L- valina

MDMA – 3,4-metilenodioximetanfetamina

MDP2P - 1-(2 H -1,3-Benzodioxol-5-il)propan-2-ona

DMSO- 6d – Dimetilsulfóxido deuterado

NBOH - 2-(4-X-2,5-dimetoxifenil) -N –[2-etil]amino}metil}fenol

NBOMe - 2-(4-X-2,5-dimetoxifenil)- N –[(2-metoxifenil)metil]etanamina

NIDA – Instituto Nacional sobre Abuso de Drogas (Estados Unidos da América).

NO – Óxido nítrico

NOE – Efeito Nuclear Overhauser

NS – Número de transientes

NSP – Nova substância psicoativa

OMS - Organização Mundial da Saúde

PBS – Tampão fosfato

PCP- Polícia Científica do Paraná

PMK - 1-(2 H -1,3-Benzodioxol-5-il)propan-2-ona

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

R_h – Raio hidrodinâmico

R_g – Raio de giro

rpm – Rotações por minuto

SNC – Sistema Nervosa Central

SPR - Ressonância Plasmônica de Superfície

STD – *Saturation Transfer Difference*

SWGDRUG - *Scientific Working Group for the Analysis of Seized Drugs*

TF- Transformada de Fourier

THC - Tetrahidrocanabinol

TMS - Tetrametilsilano

TOF - Analisador de tempo de voo

UNODC – United Nations Office on Drugs and Crime

U- 47700 - 3,4-Dicloro- *N* -[(1 *R* ,2 *R*)-2-(dimetilamino)ciclohexil]- *N* -metilbenzamida

UV – ultravioleta

2C - 4-X-2,5-dimetoxifenetilamina

25B- NBOH - 2-((2-(4-bromo-2,5-dimetoxifenil)etilamino)metil)fenol

25I- NBOH - 2-((2-(4-iodo-2,5-dimetoxifenil)etilamino)metil)fenol

25E- NBOH - 2-({[2-(4-etil-2,5-dimetoxifenil)etil]amino}metil)fenol

25I-NBOMe - 2-(4-iodo-2,5-dimetoxifenil)-*N*-[(2 metoxifenil)metil]etanamina

25C-NBOMe - 2-(4-cloro-2,5-dimetoxifenil)- *N* -[(2-metoxifenil)metil]etan-1-amina

3-MMC - 3-metilmetcatinona

4-MMC - 4-metilmetcatinona

5-HT2 - receptores de serotonina

LISTA DE SÍMBOLOS

[L] – Concentração do ligante

[P] – Concentração da proteína

α_{STD} – Fator de amplificação máximo

δ – Deslocamento químico

$\vec{\mu}$ – Momento magnético do spin nuclear

ρ_{IS} – Taxa de relaxação longitudinal dipolar total do spin I

σ_{IS} – Taxa de relaxação cruzada para os dois spins

τ_c – Tempo de correlação

ω – Frequência angular ou velocidade angular

ω_0 – Frequência do espectrômetro

A_{STD} – Fator de amplificação de STD

$A_{\text{STD}_0[\text{L}]}$ – Fator de amplificação STD inicial para determinada concentração do ligante

ΔG – Variação da energia de Gibbs

d – duplete

d_1 – Tempo de relaxação

d_{20} – Tempo de saturação

C – Concentração

Hz – Hertz

I – Número quântico de spin nuclear

I – Intensidade do sinal no espectro na presença do efeito de NOE

I_0 – Intensidade do sinal no espectro de referência

I_{STD} – Intensidade do espectro STD

I_{sat} – Intensidade do sinal no espectro saturado

J – Constante de acoplamento escalar

k_{sat} – Fator relacionado às propriedades de relaxação de um determinado hidrogênio que mede a velocidade de saturação do sinal no experimento de STD

l – Comprimento ótico

M – Massa molecular

mM - Milimolar

m/z – Razão massa carga

n – Estequiometria de reação

STD_0 – Fator de amplificação STD inicial

STD^{max} – Assíntota da curva de STD

T_1 – Relaxação longitudinal ou spin-rede

T_2 – Relaxação transversal ou spin-spin

t_{sat} – Tempo de saturação

ν – Frequência angular ou velocidade angular

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	23
1.1 OBJETIVOS	24
1.1.1 Objetivo geral	24
1.1.2 Objetivos específicos.....	24
1.2 JUSTIFICATIVA	25
2 REVISÃO DE LITERATURA	28
2.1 NOVAS SUBSTÂNCIAS PSICOATIVAS (NSP)	28
2.1.1 DEFINIÇÃO DE NSP.....	28
2.1.2 Origem das NSP	29
2.1.3 Impacto da globalização.....	30
2.1.4 Legislação	32
2.1.5 Classificação	33
2.1.6 Fenetilaminas	35
2.1.6.1 Substâncias do grupo ecstasy.....	37
2.1.7 Catinonas sintéticas	41
2.1.8 Canabinoides sintéticos.....	43
2.2 TECNICAS ANALÍTICAS DE IDENTIFICAÇÃO DE DROGAS	47
2.2.1 Espectroscopia de Infravermelho	49
2.2.2 Espectrometria de massas	50
2.2.3 Ressonância Magnética Nuclear.....	52
2.2.3.1 RMN no estudo de interações com proteínas-ligante	53
2.2.4 Ligação às proteínas plasmáticas	60
2.2.4.1 Estrutura da HSA e sítios de interação.....	61
2.2.4.2 Modulação alostérica de substância ligadas à HSA.	64
3 MATERIAL E MÉTODOS	66
3.1 MATERIAIS	66
3.2 AMOSTRA DE DROGAS	66
3.3 ANÁLISE INSTRUMENTAL DAS AMOSTRAS	67
3.3.1 Preparo de amostra.....	67
3.3.2 CG-EM	68
3.3.3 IV-TF	68
3.3.4 RMN	69

3.3.5 Processamento dos dados	69
3.3.6 Elaboração da Biblioteca Integrada	69
3.4 ANÁLISE DE INTERÇÃO DE NSP COM HSA	70
3.4.1 Seleção de amostras para o estudo de interação ligante/proteína	70
3.4.2 Preparo de amostra para análise de NMR-STD	70
3.4.2.1 Soluções estoque	70
3.4.2.2 Amostras para cálculo da constante de dissociação K_d	71
3.4.2.3 Amostras de análise triagem STD e mapeamento de epítipo de cada ligante	72
3.4.3 Aquisição dos espectros de NMR- STD	72
3.4.4 Determinação do epítipo de ligação entre ligante e proteína	72
3.4.5 Determinação da constante de dissociação (K_d)	73
3.4.6 Determinação do sítio de ligação da ADB-BUTINACA ao HSA.	73
3.4.7 Caracterização do espalhamento dinâmico de luz (DLS)	74
3.4.8 <i>Docking</i> molecular	74
4 APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS	76
4.1 PERFIL DAS NSP NO ESTADO DO PARANÁ	76
4.1.1 Identificação química dos selos e comprimidos de ecstasy	76
4.1.2 Distribuição geográfica dos selos e comprimidos de ecstasy	88
4.1.3 Biblioteca Integrada de NSP	91
4.2 AVALIAÇÃO DA INTERAÇÃO LIGANTE/ PROTEÍNA [L]/[P]	92
4.2.1 Caracterização da química dos ligantes	93
4.2.1.1 MDMA	93
4.2.1.2 N-etilpentilona	101
4.2.1.3 ADB-BUTINACA	109
4.2.2 Mapeamento do epítipo das substâncias à HSA por RMN.	116
4.2.3 Determinação das constantes de dissociação (K_d) de MDMA, N-etilpentilona e ADB-BUTINACA ligada à albumina humana	121
4.2.4 Determinação do sítio de ligação da ADB-BUTINACA ao HSA	132
5 CONCLUSÃO	140
5.1 RECOMENDAÇÕES PARA TRABALHOS FUTUROS	141
REFERÊNCIAS	143
ANEXO 1 – LISTA DE NSP IDENTIFICADAS NA PCP DE 2014 À 2024.	160
ANEXO 2 – ESPECTROS DE DICROÍSMO CIRCULAR	164

ANEXO 3 – ESPECTROS DE RMN DE ^1H.....	166
ANEXO 4 – ESPECTROS DA BIBLIOTECA DE IV	167
ANEXO 5 – ESPECTROS DA BIBLIOTECA DE EM.	181

1 INTRODUÇÃO

Segundo o *United Nations Office on Drugs and Crime* (UNODC), o consumo de Novas Substâncias Psicoativas (NSP) tem se intensificado nos últimos anos em diversas regiões do mundo, configurando-se como um sério problema de saúde pública. Estima-se que, entre 1998 e 2017, o número de usuários dessas substâncias tenha aumentado de aproximadamente 30 milhões para 50 milhões em escala global (UNODC, 2020a). Essas substâncias, em sua maioria, não são controladas pelas Convenções Internacionais de Fiscalização de Drogas, o que dificulta a atualização tempestiva das listas de substâncias proscritas em diversos países.

No Brasil, a responsabilidade pela regulamentação e controle dessas substâncias é atribuída à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que atualiza periodicamente as listas de substâncias de controle especial por meio dos anexos da Portaria nº 344/1998 e suas respectivas atualizações (Brasil, 1998). Nesse contexto, uma NSP que não conste nessa regulamentação não pode ser legalmente enquadrada como droga ilícita conforme a Lei nº 11.343/2006 (Lei de Drogas).

As NSP, também conhecidas como “*legal highs*”, “*herbal highs*”, “*smart drugs*” ou “*research chemicals*”, tornaram-se populares por apresentarem baixo custo de produção e ampla disponibilidade via internet (Passagli, 2018). Apesar da nomenclatura, nem todas as moléculas são inéditas: muitas já haviam sido sintetizadas décadas atrás, mas passaram a ser disponibilizadas recentemente no mercado com finalidade entorpecente.

Frequentemente, essas substâncias são desenvolvidas a partir de estruturas com atividade biológica conhecida, como canabinoides, cocaína, heroína, LSD, ecstasy ou metanfetamina, com pequenas modificações estruturais cujo objetivo é driblar a legislação vigente (Santos et al., 2016). Por serem produzidas em laboratórios clandestinos, sem controle de qualidade, seu grau de pureza e composição permanece desconhecido, elevando os riscos de intoxicação. Além disso, há escassez de dados sobre seus efeitos colaterais, toxicidade e potencial carcinogênico, o que amplia os riscos à saúde pública (EMCDD, 2022). Outro fator agravante é que muitos usuários consomem essas substâncias acreditando se tratar de drogas mais conhecidas, como LSD ou ecstasy.

Dados atualizados até dezembro de 2024 indicam que a maioria das NSP são estimulantes, seguidos por agonistas sintéticos dos receptores canabinoides e

alucinógenos clássicos (UNODC, 2024a). Diversos canabinoides sintéticos foram desenvolvidos ao longo dos anos, alguns com potência até 100 vezes superior à do Δ^9 -THC (Δ^9 -tetrahydrocannabinol), sendo comercializados misturados a ervas ou impregnados em papel. O uso desses compostos, geralmente desinformado quanto ao potencial tóxico, representa uma ameaça à saúde física e mental dos usuários. Da mesma forma, substâncias pertencentes à classe das fenetilaminas vêm substituindo o LSD como alucinógeno, apresentando maior potência e sendo comercializadas em concentrações elevadas (Passagli, 2018).

O Brasil está entre os países da América Latina com maior índice de consumo e apreensões de NSP (Silva, 2018; UNODC, 2020a, 2023). No entanto, o país ainda carece de um banco de dados integrado entre as polícias científicas e a Polícia Federal, o que compromete o compartilhamento de informações e dificulta um diagnóstico preciso da situação (De Souza Boff et al., 2020). Diante desse cenário, o desenvolvimento de estudos relacionados a NSP podem contribuir significativamente para investigações criminais em todo o país, promovendo maior eficácia na justiça, segurança pública e redução de riscos associados ao uso de NSP desconhecidas.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

Desenvolver uma Biblioteca Forense de Novas Substâncias Psicoativas (NSP) com base na caracterização espectroscópica de amostras apreendidas no estado do Paraná e periciadas pela Polícia Científica (PCP), utilizando as técnicas de Ressonância Magnética Nuclear (RMN), espectroscopia no infravermelho (IV) e espectrometria de massas (EM), além de investigar interação biológica de representantes das classes das NSP a albumina sérica humana (HSA).

1.1.2 Objetivos específicos

- a) Realizar um estudo retrospectivo e prospectivo do perfil químico das drogas sintéticas encaminhadas à PCP no período de 2014 a 2024;
- b) Obter e interpretar os espectros das substâncias analisadas, por meio das técnicas de RMN, IV e EM;

- c) Construir uma Biblioteca Forense Integrada de NSP, a partir dos dados espectrais obtidos por IV e EM;
- d) Selecionar substâncias representativas das classes estudadas para investigação da interação com a HSA;
- e) Avaliar os epítomos de ligação do MDMA, da N-etilpentilona e da ADB-BUTINACA com a HSA, com a consequente determinação de suas constantes de dissociação (K_d);
- f) Investigar os possíveis sítios de ligação da ADB-BUTINACA na HSA por meio de experimentos de RMN por *Saturation Transfer Difference* (STD), utilizando como inibidores competitivos fármacos de ligação conhecida: varfarina (sítio I), diazepam (sítio II) e lidocaína (sítio III);
- g) Realizar estudos de ancoragem molecular (*Docking molecular*) da ADB-BUTINACA, com o objetivo de corroborar os dados experimentais relativos à afinidade e à localização do sítio de ligação na HSA.

1.2 JUSTIFICATIVA

O Brasil é um dos países da América Latina com maior consumo e apreensão de Novas Substâncias Psicoativas (NSP), especialmente aquelas provenientes da Europa. O estado do Paraná apresenta uma posição estratégica para o estudo dessas substâncias, pois abriga a Central de Distribuição dos Correios e está localizado na região da Tríplice Fronteira, ambos pontos amplamente utilizados para o ingresso ilegal de drogas no país. Nesse contexto, o Paraná se destaca como um estado com potencial privilegiado para o desenvolvimento de uma biblioteca espectral, devido à riqueza do banco de dados relativo a drogas sintéticas provenientes de apreensões locais.

Nos últimos anos, novas drogas sintéticas têm sido identificadas pelas polícias científicas e federal no Brasil. Contudo, a identificação dessas moléculas ainda é um grande desafio, principalmente pela escassez de padrões analíticos certificados. A

aquisição desses padrões é onerosa para os cofres públicos e frequentemente inviabilizada pela ausência de fornecedores confiáveis. Soma-se a isso o fato de que novas substâncias continuam a ser desenvolvidas continuamente, o que amplia o número de NSP em circulação e reforça a necessidade de ferramentas analíticas atualizadas para sua detecção, desafiando os laboratórios forenses.

Do ponto de vista jurídico e social, a dificuldade em identificar NSP traz sérias implicações: para que uma substância seja enquadrada como droga pela Lei nº 11.343/2006, ela ou sua estrutura química precisa estar listada nos anexos da Portaria SVS/MS nº 344/1998 e suas atualizações (Brasil, 1998). Caso contrário, mesmo que a substância seja vendida como substância psicoativa, não haverá caracterização de crime, e o responsável não poderá ser penalizado judicialmente.

Dentre as NSP, as fenetilaminas e as catinonas merecem destaque por seus efeitos sobre o sistema nervoso central. Atualmente, muitas dessas substâncias vêm sendo utilizadas como substitutas do LSD em selos. Um desafio adicional na identificação dessas moléculas é o fato de que as fenetilaminas do grupo NBOH sofrem degradação térmica, dificultando sua detecção por técnicas tradicionais, como a cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG-EM), amplamente utilizada nos laboratórios de perícia criminal. Além disso, seus espectros de infravermelho ainda não constam em bases forenses amplamente reconhecidas, como a SWGDRUG.

Com o aumento do consumo de NSP, há uma crescente preocupação com casos de intoxicação, que, no entanto, podem estar subnotificados. Isso ocorre porque os laboratórios de toxicologia forense muitas vezes não dispõem de métodos analíticos validados para detectar essas substâncias em matrizes biológicas. Ao contrário de drogas clássicas, como LSD ou cocaína, que já possuem protocolos consolidados, as NSP frequentemente carecem de metodologias validadas, tanto para a identificação quanto para a quantificação. Além disso, há uma lacuna importante de informações toxicológicas, como dados sobre a toxicocinética, distribuição e ligação às proteínas plasmáticas. Essa ausência dificulta a previsão de efeitos adversos e o desenvolvimento de protocolos de extração e análise em amostras de sangue e urina.

A investigação da interação entre NSP e a albumina sérica humana (HSA) é fundamental para compreender o comportamento farmacocinético dessas moléculas no organismo. A HSA é a principal proteína transportadora plasmática e exerce papel crucial na distribuição, metabolismo e eliminação de compostos endógenos e

exógenos. Como muitas NSP possuem elevada lipofilicidade, a ligação à HSA pode influenciar diretamente sua biodisponibilidade, meia-vida plasmática e toxicidade. Além disso, a competição por sítios de ligação com outros fármacos pode alterar efeitos terapêuticos ou agravar reações adversas. Dada a escassez de dados na literatura sobre os perfis de ligação dessas substâncias emergentes, sobretudo aquelas recém-detectadas em contextos forenses, a caracterização dessas interações é essencial tanto para a avaliação de riscos toxicológicos quanto para subsidiar estratégias de regulação, controle e atendimento clínico em casos de intoxicação.

Dessa forma, o desenvolvimento de uma Biblioteca Forense, que será disponibilizada aos laboratórios de química e toxicologia do Paraná, permitirá a identificação rápida e precisa de NSP, com menor custo e maior eficiência. Adicionalmente, a caracterização do perfil de ligação dessas substâncias às proteínas plasmáticas, especialmente à HSA, contribuirá para a compreensão da distribuição dessas drogas no organismo. Esses dados podem tanto subsidiar o desenvolvimento de metodologias analíticas aplicáveis a matrizes biológicas quanto subsidiar estudos que no futuro possam orientar profissionais da saúde no manejo clínico de intoxicações agudas por NSP.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 NOVAS SUBSTÂNCIAS PSICOATIVAS (NSP)

2.1.1 DEFINIÇÃO DE NSP

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) pode-se conceituar droga como “qualquer substância capaz de modificar o funcionamento dos organismos vivos, resultando em mudanças fisiológicas ou de comportamento” (OMS, 1994). Enquanto Novas Substâncias Psicoativas (NSP) são definidas pelo Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime (UNODC) (2024b) como: “substâncias de abuso, seja na forma pura ou em preparação, que não são controladas pela Convenção Única de 1961 sobre entorpecentes e pela Convenção de 1971 sobre Substâncias Psicotrópicas, mas que podem representar uma ameaça à saúde pública”. Dessa forma, as NSP se distinguem das drogas clássicas por serem substâncias de abuso, que não são controladas internacionalmente.

O termo, nova substância psicoativa, não se refere a uma peculiaridade desses compostos, haja vista que não descreve materiais necessariamente inovadores, mas substâncias químicas que passaram a ser utilizadas a com finalidade entorpecente a partir de meados dos anos 2000 (Peacock *et al.*, 2019). A definição de NSP varia entre organizações internacionais reguladoras e de vigilância. A *European Union Drugs Agency* (EUDA) utiliza a mesma definição da UNODC (EMCDDA, 2019), a qual baseia sua definição na ausência desses compostos nas listas internacionais de controle de drogas. Enquanto o *National Institute on Drug Abuse* (NIDA), nos Estados Unidos da América se apoia no fato das NSP serem substâncias recentemente identificadas, assim define NSP como:

NSP é um termo usado para descrever compostos produzidos em laboratório para fins de pesquisa ou para mercados ilícitos de drogas, às vezes modificando ligeiramente uma droga existente na tentativa de contornar as leis de drogas vigentes. A categoria pode incluir medicamentos criados por empresas farmacêuticas ou pesquisadores que nunca foram concebidos para chegar ao público (NIDA, 2024) .

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) do Brasil considera que “as NSP são moléculas desenhadas, em sua maioria, para fins ilícitos e com o objetivo

de evadir as medidas de controle nacional e internacionalmente aplicadas às substâncias já controladas, das quais derivam ou mimetizam os efeitos” (ANVISA, 2020). Nesse sentido, apesar de algumas organizações utilizarem uma definição mais abrangente e, outras, um conceito mais legalista, é consenso que o objetivo dos traficantes é de burlar ou contornar as legislações vigentes sobre drogas de abuso.

2.1.2 Origem das NSP

Nas últimas décadas, o consumo de NSP como drogas de uso recreativo se popularizou (Ferrari Júnior *et al.*, 2022). A disseminação das NSP está atrelada às facilidades de comercialização que a internet em um mundo globalizado proporciona (Luethi; Liechti, 2020). O mercado dessas drogas emergente é dinâmico, haja vista que o consumo de muitas substâncias se prolifera rapidamente. Em alguns casos as NSP, se estabelecem no mercado independente de medidas de controle sanitário, já outros, rapidamente desaparecem do mercado ou ficam limitadas a uma região geográfica (Batistic *et al.*, 2021; Bowden-Jones; Abdulrahim, 2020).

O uso de substância psicoativas é uma prática realizada pela humanidade há milhares de anos. Seja para uso medicinal, seja para rituais religiosos ou atividades recreativas, inicialmente, a sociedade utilizava substâncias de origem vegetal como a maconha, coca, papoula ou peiete (Evans-Brown; Sedefov, 2018). À medida que a química orgânica se desenvolvia, esses compostos foram sendo isolados e outras substâncias foram sintetizadas. Nos anos 1950, os derivados anfetamínicos, como 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA), foram alvo de pesquisas pelo Exército Americano (Karch, 2011). Nas décadas seguintes, o MDMA passou a ser estudado para tratamentos psiquiátricos, como uma alternativa terapêutica legal a dietilamina do ácido lisérgico (LSD), a qual já se encontrava proscrita (Sessa; Higbed; Nutt, 2019). Em 1964, o Δ^9 -THC (tetraidrocanabinol) foi isolado da planta *Cannabis sativa*, nesse período, houve um aumento no interesse da comunidade científica em estudar os canabinoides e seus receptores, resultando, anos mais tarde, no desenvolvimento de processos de síntese de compostos canabinoides (Radwan *et al.*, 2017).

O termo “*designer drug*” surgiu nos EUA, em 1984, após o aparecimento de vários análogos do fentanil no mercado ilícito de drogas (King; Kicman, 2011). Na década de 1990, as substâncias da classe das fenetilaminas se popularizaram como

designer drugs após a publicação do livro PIHKAL, de Alexandre Shulgin, no qual descreve processos de sínteses e efeitos desses compostos após o consumo (Dorta *et al.*, 2018; King; Kicman, 2011; Reuter; Pardo, 2017b) . Já no início dos anos 2000 as piperazinas se disseminaram na Europa, iniciando pela Nova Zelândia, como alternativa legal a drogas como MDMA em festas. Iniciava-se a era das substâncias comercializadas com “*legal high*” (Kerr; Davis, 2011; Peacock *et al.*, 2019; Shaw *et al.*, 2024). Posteriormente, catinonas e canabinoides sintéticos começaram a ser vendidos abertamente na internet e em lojas especializadas como alternativas legais a substâncias controladas (Peacock *et al.*, 2019; Simão *et al.*, 2022).

2.1.3 Impacto da globalização

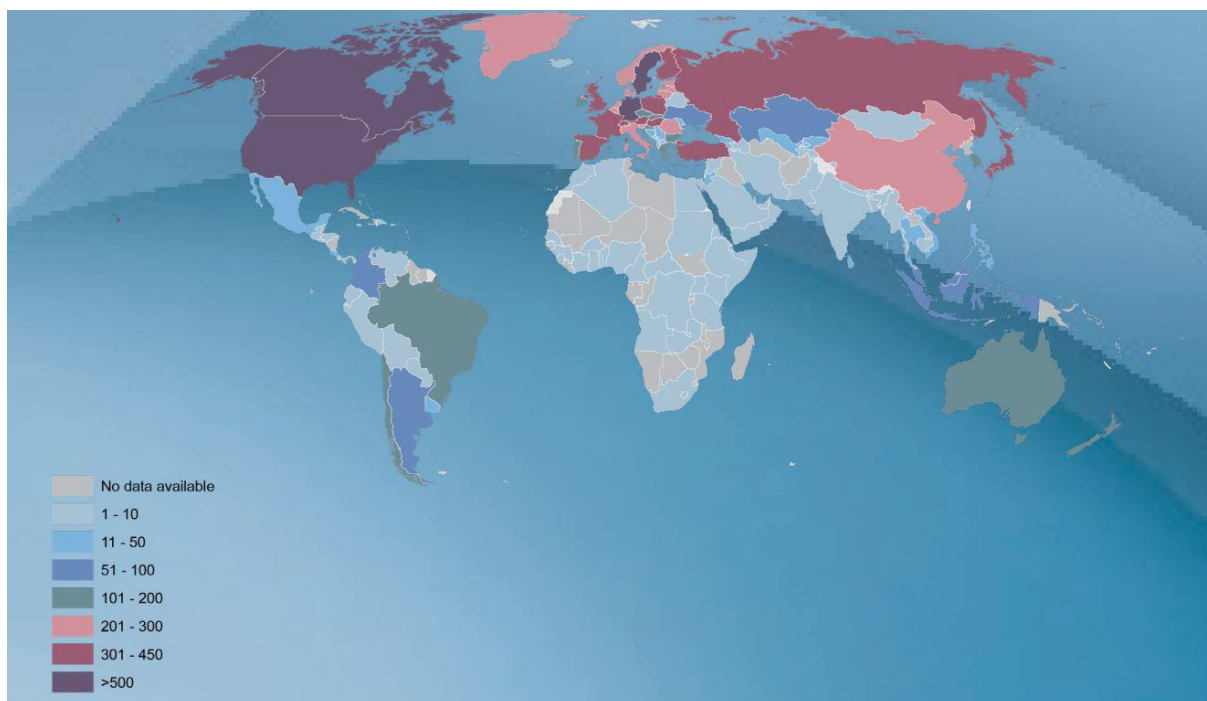
Até maio de 2025, 1342 substâncias diferentes classificadas como NSP haviam sido notificadas ao Sistema de Alerta Prévio do UNODC por 151 países, em todo mundo (FIGURA 1)(UNOCD, 2025). Tais dados refletem a diversidade e a velocidade como essas substâncias se espalham, tendo em vista que foi na primeira década do século XXI que o consumo das *designers drugs* aumentou significativamente (EMCDDA, 2022).

A evolução no mercado de NSP está atrelada aos avanços científicos na área de síntese química de compostos orgânicos, ao desenvolvimento da tecnologia de informação e, popularização da internet, além do estreitamento das fronteiras comerciais possibilitado pela globalização. Trata-se de um mercado mutável e resiliente (Pistis, 2024; Simão *et al.*, 2022), que passou por várias fases (Peacock *et al.*, 2019). Inicialmente, as NSP mimetizavam os efeitos de drogas clássicas, como MDMA e cocaína, e eram comercializadas em pontos de venda tradicionais, como “*head shops*”. Todavia, a propagação dessas drogas, nos últimos anos, ocorreu devido facilidade de comercialização pela internet (Luethi; Liechti, 2020; Shafi *et al.*, 2020).

Ao comercializá-las no ciberespaço como “*designer drugs*”, “*legal highs*”, “*legal drugs*”, “*bath salts*”, “*research chemicals*”, “*herbal highs*” e “*smart drugs*” (Evans-Brown; Sedefov, 2018; Machado, 2014; Sajwani, 2023) os fornecedores têm o intuito de transmitir a ideia de legalidade das NSP e, até mesmo, de segurança dos seus produtos. Ainda, outra forma dos traficantes ludibriarem os consumidores é fazê-los

acreditar estarem consumindo drogas clássicas como LSD e ecstasy (Wood *et al.*, 2015).

FIGURA 1- OCORRÊNCIA DE NOTIFICAÇÕES DE NSP PELO MUNDO.



FONTE: Adaptado de (UNODC, 2024a)

A *deep web* possibilita a comercialização de drogas de forma rápida e não rastreável (Kabra; Gori, 2023; Van Hout; Hearne, 2017; Wadsworth; Drummond; Deluca, 2018). Além disso, estudos indicam que o preço dos produtos vendidos *on-line* costuma ser substancialmente menor do que aqueles adquiridos em pontos físicos (Lahaie; France; Martinez, 2016). Todavia, a *deep web* não é acessível para todos os usuários, desse modo, camufladas pelos seus pseudônimos, essas substâncias são ofertadas na internet convencional, e informações sobre formas de uso e efeitos são compartilhadas online por meio de fóruns sobre drogas, canais do *YouTube*, redes sociais e aplicativos para *smartphones* (Batistic *et al.*, 2021; Miliano *et al.*, 2018).

À medida que os artigos científicos e as patentes contendo informações sobre a síntese e as modificações estruturais tornaram-se mais acessíveis no espaço virtual, as novas substâncias rapidamente surgiam no mercado (Peacock *et al.*, 2019). O aumento de empresas químicas em países emergentes, como China e Índia, possibilitou a transição da pequena produção de NSP em laboratórios clandestinos,

para produção em escala industrial de substâncias de alta pureza a baixo custo (Evans-Brown; Sedefov, 2018; Griffiths; Evans-Brown; Sedefov, 2013; Norman et al., 2020). Em um trabalho sobre o perfil das NSP em um criptomercado da *dark net*, mostrou um pequeno número de vendedores chineses representava 38,1% de todas as ofertas de NSP e 76,0% de todas as listagens de canabinoides sintéticos (Van Buskirk et al., 2016).

2.1.4 Legislação

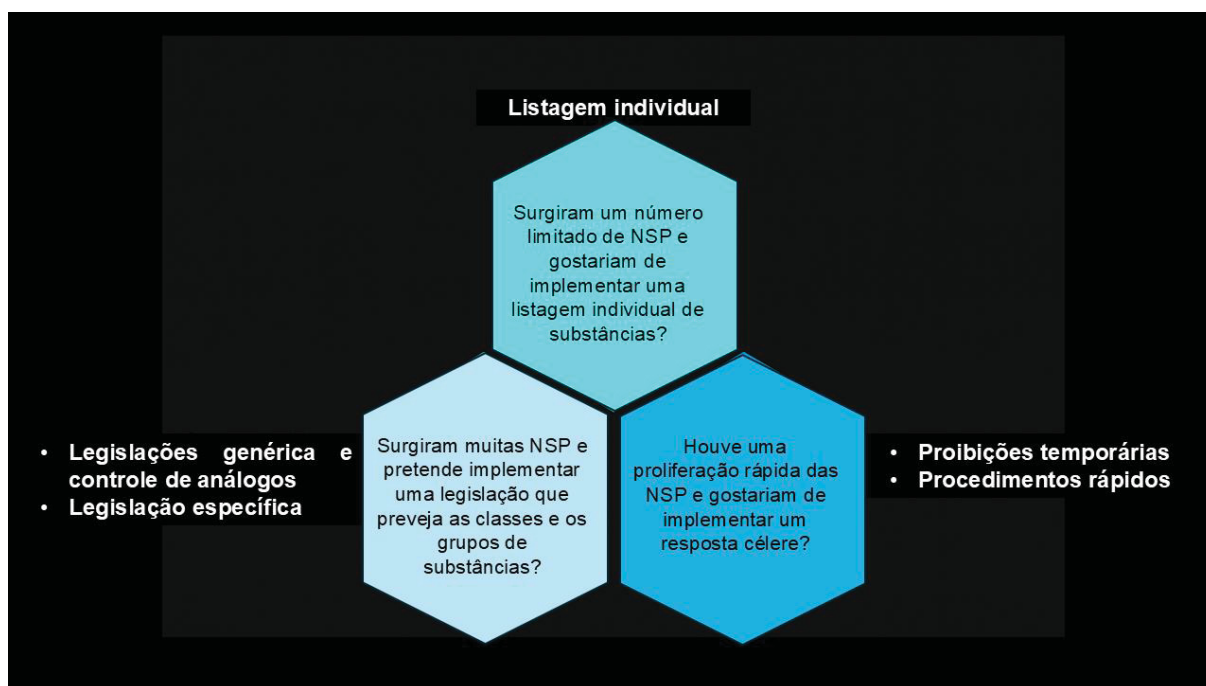
Embora as medidas de controle tenham variado (Smyth et al., 2015), muitos países, nos últimos anos, desenvolveram legislações para mitigar a venda de NSP por meio de pontos de venda físicos (Reuter; Pardo, 2017). Enquanto as vendas online revelaram ser um desafio. Os fornecedores podem hospedar seus sites de venda em regiões do mundo que apresentam uma legislação permissiva ou utilizar mecanismos da *dark net* para comercializar seus produtos (Batistic et al., 2021; Bujalski et al., 2021; Van Buskirk et al., 2016). Apesar da diminuição no número anual de substâncias inéditas reportadas aos sistemas de alerta rápido nos últimos anos, as NSP já identificadas estão alcançando uma maior penetração no mercado (UNODC, 2024b, 2024a).

Compreender o perfil do mercado de NSP e de seus usuários é fundamental para subsidiar a tomada de decisões nos processos regulatórios. Ressalta-se que, quando o legislador adota uma postura mais permissiva em relação a substâncias que posteriormente se revelam nocivas à saúde, os prejuízos à sua credibilidade e carreira política tendem a ser mais severos do que quando propõe medidas mais restritivas a produtos inofensivos, ainda que estas possam gerar impactos econômicos e sociais negativos (Reuter; Pardo, 2017b). Ao longo dos anos os países optaram por regulamentação que podem ser divididas em três grandes grupos baseados no grau de restrição. O primeiro tipo de regulamentação adotadas por alguns países envolvem o uso da legislação sobre alimentos, como de álcool e tabaco, e leis de proteção ao consumidor para controlar as NSP, como Polônia, Nova Zelândia e Itália. Outras nações consideram as características particulares das NSP bem como a taxa de ocorrência em seu país ou região específica, estabelecendo restrições sobre as NSP usando sua legislação de controle de drogas já existente, como o Brasil, (lista individual de substâncias, controles de genéricos e/ou análogos). Embora com

algumas adaptações a exemplo da Coreia do Sul e dos Estados Unidos da América, que implementaram proibições temporárias, ou como alguns países da União Europeia que utilizam de procedimentos rápidos de controle. Por fim, muitos países consideram que as NSP precisavam ser combatidas por meio de uma nova legislação especificamente adaptada para controlar as NSP, como Israel e o Reino Unido (Reuter; Pardo, 2017; UNODC, s.d.) (FIGURA 2).

Nesse contexto, com o objetivo de acompanhar a velocidade de surgimentos de NSP, a ANVISA, além da classificação nominal, vem se adicionando aos anexos da Portaria 344 de 1998, a classificação genérica, no qual uma estrutura molecular é definida e as possíveis substituições nessa estrutura são enumeradas. Diante disso, ficam proibidas todas as NSP que se enquadram na estrutura genérica descrita (ANVISA, 2020).

FIGURA 2 - EXEMPLOS DE CENÁRIOS - POSSÍVEIS ABORDAGENS LEGAIS



FONTE: Adaptado de (UNODC, 2025)

2.1.5 Classificação

Diferentes critérios podem ser considerados na classificação NSP, portanto, existem múltiplas formas de classificação. Esses critérios são: o efeito farmacológico que os NSP produzem quando consumidos; a origem (natural, sintética e semissintética; e (iii) a situação legal (lícita ou ilícita). A classificação baseada no efeito

farmacológico é a mais comumente utilizada pelas entidades regulatórias (UNODC, 2023, 2024a, 2024b; Zapata *et al.*, 2021). Além disso, classificações relacionadas à estrutura química são estabelecidas, apesar da variabilidade química das NSP nem sempre permitir esse agrupamento.

Segundo a UNODC (2023), os principais grupos químicos de NSP são: feniletilaminas, triptaminas, piperazinas, benzodiazepínicos, aminoindanos, derivados opioides, fenciclidinas, fenidatos, fenmetrazinas, nitazenos, lisergamidas, catinonas sintéticas, canabinoides sintéticos e outras substâncias (substâncias estruturalmente diversas e que não se enquadram em nenhuma das demais categorias). Ainda, essas substâncias também podem ser classificadas conforme seis grupos de efeitos farmacológicos QUADRO 1 (UNODC, 2024a).

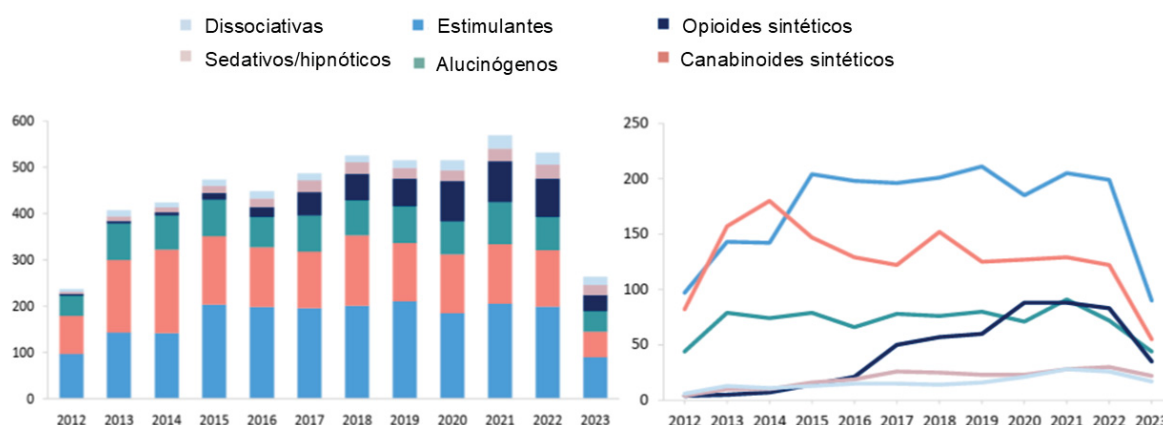
QUADRO 1– CLASSIFICAÇÃO FARMACOLÓGICA DAS NSP E CORRELAÇÃO COM OS GRUPOS QUÍMICOS.

Tipo de NSP	Síntese do mecanismo de ação farmacológico	Grupo de substâncias químicas
Estimulantes	Modulação dos níveis e ações dos neurotransmissores monoaminas dopamina, epinefrina e serotonina	Fenetilaminas, catinonas, aminoindanos e piperazinas.
Opioides Sintéticos	Interações com receptores opioides e neurotransmissores inibitórios;	Derivados opioides, nitazenos.
Canabinoides sintéticos	Ativação do receptor canabinoide tipo 1 (CB1)	Canabinoides sintéticos.
Dissociativos	Ação como antagonista do receptor de N -metil-D-aspartato (NMDA)	Fenciclidinas.
Alucinógenos clássicos	Ação que medeia atividades específicas dos receptores de serotonina.	Fenetilaminas, triptaminas e lisergamidas.
Sedativos/hipnóticos	Ação do neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (GABA) no receptor GABAA para produzir, por exemplo, efeitos sedativos, hipnóticos e ansiolíticos	Benzodiazepínicos.

FONTE: Adaptado de UNODC (2023).

Conforme ilustrado na FIGURA 3, entre os seis grupos de efeitos farmacológicos das novas substâncias psicoativas (NSP), os estimulantes (incluindo fenetilaminas e catinonas) e os canabinoides sintéticos destacam-se como os dois principais grupos notificados à UNODC no período de 2012 a 2023, representando, em conjunto, 61% de todas as NSP registradas nesse intervalo (UNODC, 2024).

FIGURA 3 - NSP NOTIFICADAS AO SISTEMA DE ALERTA RÁPIDO DA UNODC ENTRE 2012-2023 CLASSIFICADAS POR GRUPO FARMACOLÓGICO.

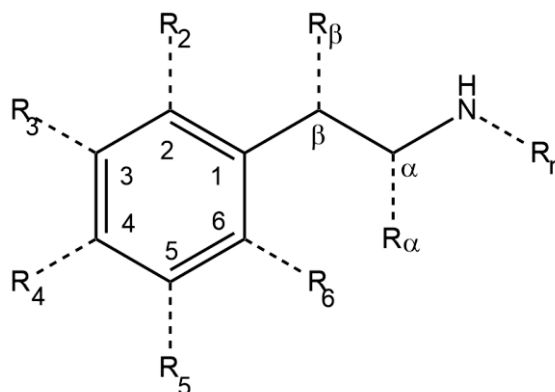


FONTE: Adaptado de UNOC (2024).

2.1.6 Fenetilaminas

As fenetilaminas são substâncias psicoativas que podem ser classificadas conforme seu efeito farmacológico como drogas estimulantes e/ou alucinógenas. As substâncias dessa classe têm como molécula base a fenetilamina, constituindo-se de um anel benzênico unido a um grupo amino por meio de uma cadeia lateral formada por dois carbonos metilênicos, variando apenas os grupos substituintes em oito possíveis posições (FIGURA 4) (Dorta *et al.*, 2018). O tipo do grupo funcional e da posição do substituinte no núcleo da fenetilamina determinará se o composto apresentará efeitos alucinógeno ou estimulante. Segundo a UNODC, até 2024, mais de 180 fenetilaminas diferentes já haviam sido reportadas ao seu sistema de monitoramento (UNODC, 2024b). A popularização do uso dessas substâncias ganhou impulso após a publicação do livro “*PIHKAL (Phenethylamines I Have Known And Loved)*” (FIGURA 5) em que o farmacologista Alexander Shulgin descreveu os detalhes da síntese das fenetilaminas e efeitos após o consumo (Morini *et al.*, 2017).

FIGURA 4– ESTRUTURA GERAL DAS FENETILAMINAS SUBSTITUÍDAS.



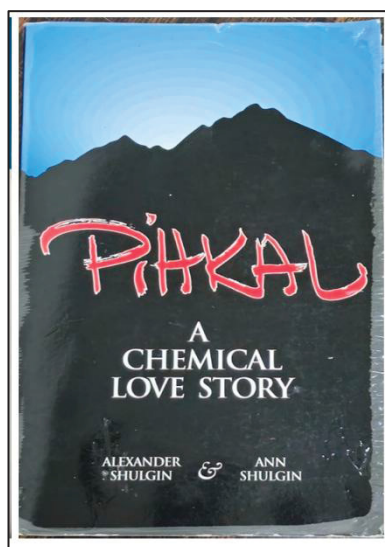
FONTE: Anvisa (2023)

A classe das fenetilaminas pode ser dividida em três subfamílias principais: fenetilaminas com anel aromático substituído (ex.: 25I-NBOMe), anfetaminas (ex.: metanfetamina) e metilenodioxifenetilaminas (ex.: MDMA). O padrão de substituição 2,5-dimetoxi no anel aromático é característico das fenetilaminas alucinógenas clássicas, como aquelas pertencentes às séries 2C-, 2D-, NBOMe e NBOH. A modificação dos grupos metoxi nas posições 2 e 5 por outros grupos funcionais pode resultar em alterações significativas no perfil farmacológico, promovendo uma mudança dos efeitos alucinógenos para efeitos predominantemente estimulantes (ANVISA, 2023). De acordo com dados da Polícia Civil de Minas Gerais, os compostos da série NBOMe foram as fenetilaminas mais frequentemente identificadas até 2016. A partir desse ano, observou-se um aumento na prevalência dos NBOHs, com o 25I-NBOH sendo o único representante detectado até 2017. Nos anos seguintes, outros derivados da série NBOH passaram a ser identificados, totalizando 376 ocorrências até a data do relatório (Machado *et al.*, 2020).

Em geral, as substâncias dessas classes agem como estimulantes e alucinógenos, altamente lipossolúveis, que atravessam a barreira hematoencefálica, ligando principalmente nos receptores da serotonina, tendo efeitos semelhantes ao LSD e ao MDMA (BULCÃO *et al.*, 2012). O efeito estimulante está associado à modulação da neurotransmissão monoaminérgica, por meio da inibição dos transportadores de norepinefrina, dopamina e serotonina. Enquanto os efeitos alucinógenos, presentes em algumas fenetilaminas, decorrem de sua ação como agonistas potentes, seletivos e altamente eficazes nos receptores 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C} (UNODC, 2024b). Estudos recentes demonstram serem extremamente tóxicas

(Waldman *et al.*, 2018), quando comparados a drogas clássicas. Segundo dados obtidos por (XU *et al.*, 2019), a molécula do 25C-NBOMe, mostrou-se ser cinquenta vezes mais neurotóxica que a metanfetamina em um ensaio *in vitro*. Ainda, as pesquisas mostram que o uso de NSP dessa classe pode causar síndrome serotoninérgica, gerando manifestações clínicas como convulsões, rabdomiólise, falência renal e falência múltipla de órgãos (Findal *et al.*, 2015).

FIGURA 5– LIVRO PIHKAL DE ALEXANDER SHULGIN.



FONTE: Próprio autor.

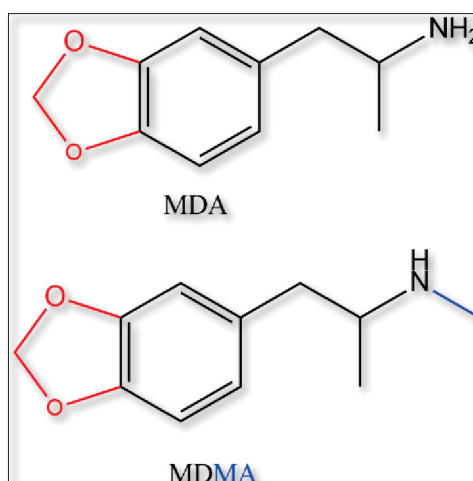
As principais formas de uso das fenetilaminas são a oral e a sublingual, também havendo as possibilidades de serem injetadas ou fumadas (Xu *et al.*, 2019). Segundo WOOD *et al* (2015), entre 2011 e 2015, ocorreram vários casos de intoxicações graves e intoxicações fatais, envolvendo adolescentes e jovens que consumiram selos contendo, principalmente, 25I-NBOMe, seja ingerido ou fumado. Essas informações estão em consonância com a ideia de que tais substâncias representam risco à saúde pública. Diante disso a ANVISA publicou a RDC nº 325/2019, na qual o Brasil passa a adotar a classificação genérica para a classe das feniletilaminas (ANVISA, 2023).

2.1.6.1 Substâncias do grupo ecstasy

Esse grupo engloba substâncias sintéticas como o MDMA (3,4-metilenodioximetanfetamina) e o MDA (3,4-metilenodioxianfetamina). Ambas são

fenetilaminas do grupo metilenodioxifenetilaminas e estruturalmente semelhantes à anfetamina e à metanfetamina, substâncias sob controle internacional desde a Convenção das Nações Unidas sobre Substâncias Psicotrópicas de 1971 (ANVISA, 2023). O MDMA é a droga clássica originalmente presente nos comprimidos de ecstasy; entretanto, ao longo do tempo, outros compostos anfetamínicos, como o MDA, passaram a ser utilizados como agentes psicoestimulantes nessa classe de drogas (FIGURA 6). Apesar da similaridade estrutural com outros derivados anfetamínicos, o impacto mais acentuado dessas substâncias sobre o sistema serotoninérgico contribui para diferenças nos efeitos farmacológicos gerais e provavelmente está relacionado às propriedades empatogênicas e entactogênicas características do grupo “ecstasy” (UNODC, 2006).

FIGURA 6– Estrutura do MDA e do MDMA.



Em 1912, a indústria farmacêutica alemã Merck patenteou o MDMA como “metilsafrilamina”, o qual foi sintetizado pelo químico Anton Kollisch como precursora de um fármaco a ser utilizado em cirurgias como anti-hemorrágico, e fosse comercialmente competitiva com hidrastinina, patenteada pela concorrente Bayer. Durante anos, seus efeitos farmacológicos em ensaios biológicos não foram estudados. Entretanto, entre 1950 e 1960, o Exército Americano realizou experimentos com o MDMA e MDA, porém foram suspensos após a morte de um voluntário por *overdose*. Na década subsequente, Alexander Shulgin sintetizou o MDMA, e em conjunto com alguns psicólogos e psiquiatras, propôs que este fármaco fosse eficaz no tratamento de diversas doenças psiquiátricas. Na década de 1980, o

MDMA se popularizou como droga recreativa em festas e shows como ecstasy (FIGURA 7) (Karch, 2011; Moraes; 2022).

FIGURA 7 - COMPRIMIDOS DE ECSTASY ENCAMINHADOS À POLÍCIA CIENTÍFICA DO PARANÁ.



FONTE: Autor (2024).

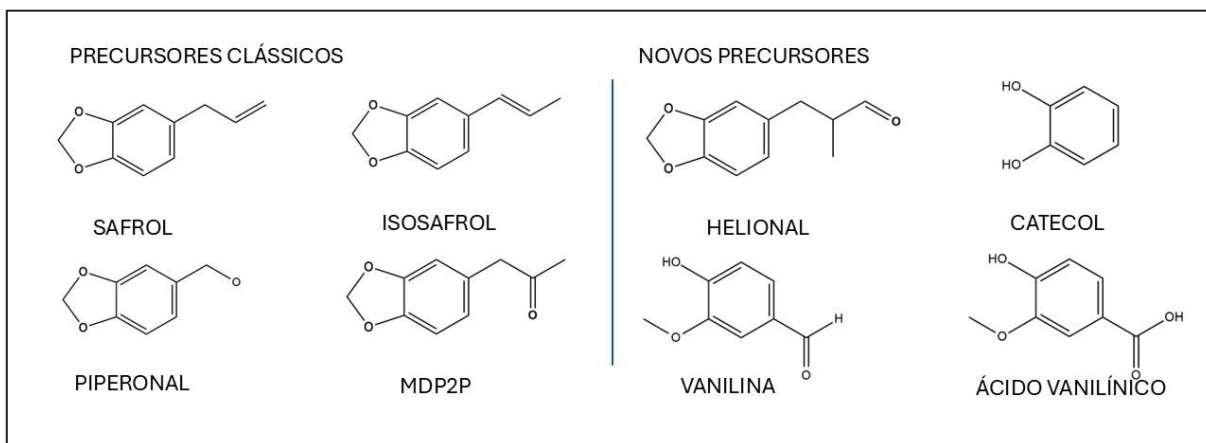
Geralmente, administrado pela via oral na forma de comprimidos de ecstasy, também vulgarmente conhecidos com “bala” ou na forma de cristais puros, “*Michael Douglas*”, os usuários de MDMA relatam a sensação de euforia, de alucinações audiovisuais, o aumento da estimulação psicomotora, da sociabilidade, da sensibilidade ao toque e das respostas emotivas (Dorta *et al.*, 2018). Ainda, como efeito adverso, o aumento da temperatura corporal. Todos esses efeitos podem estar associados com o fato de o ecstasy ser conhecido como a “droga do amor”. Esta ação psicoestimulante do sistema nervoso central está relacionada principalmente com a transmissão de monoaminas como noraepinefrina, dopamina e serotonina. Assim, as anfetaminas aumentam a liberação e diminuem a recaptação dessas monoaminas nas fendas sinápticas permitindo maior tempo de ação adrenérgica. Ainda, o aumento das monoaminas está relacionado ao seu efeito alucinógeno (Almeida, 2016; Apachimske, 2009; Dorta *et al.*, 2018).

No ecstasy podem ser encontrados outros derivados anfetamínicos, como MDA, metanfetamina, anfetamina e clobenzorex, bem como, a adição de substâncias de outras classes químicas, como catinonas, eventualmente, também pode ocorrer. Os principais adulterantes identificados são a cafeína e a efedrina por também apresentarem efeito estimulante e poderem mimetizar o efeito dos derivados anfetamínicos. Além da droga, os excipientes mais comuns dos comprimidos de ecstasy são celulose e corantes (Almeida, 2016), o que demonstra a simplicidade da

formulação farmacêutica fabricada pelos traficantes podendo causar uma absorção imprevisível e justificar as grandes quantidades de substância psicoestimulante. Ainda, os comprimidos de ecstasy apresentam formatos e cores variadas em que o logotipo está associado ao fabricante (FIGURA 7).

O MDMA apresenta-se na forma de cristal de coloração branca à amarelada, podendo ser encontrado principalmente na forma de sal. Durante a síntese do MDMA e do MDA muitos intermediários são produzidos, e em as impurezas identificadas nos comprimidos são essenciais para identificação da rota de síntese. O grupamento metilenodioxí ligado a um anel aromático é essencial à estrutura dos principais precursores como o piperonal, o safrol, o isosafrol e a 3,4-metilenodioxifenilpropan-2-ona (MDP2P, também conhecida como piperonilmetilcetona, PMK) (Cormick *et al.*, 2021) (FIGURA 8). Cabe destacar que assim como o MDMA e o MDA, esses precursores encontram-se controlados no Brasil pela lista D1 da Portaria 344 de 1998 e suas atualizações. Desse modo, na tentativa de burlar a legislação vigente, novas vias de síntese têm sido empregadas, como a do helional, e até incluindo novos precursores (FIGURA 8) que não possuem o agrupamento metilenodioxí (Cormick *et al.*, 2022).

FIGURA 8– PRECURSORES DE SÍNTESE DO MDMA E DO MDA.



FONTE: Adaptado CORMICK et al., 2021.

Entre 2018 e 2020, foram desmantelados pelo menos oito laboratórios clandestinos (FIGURA 9), que se dedicavam à fabricação de MDA, o que foi um fenômeno novo no Brasil. As instalações clandestinas apreendidas anteriormente identificadas pela polícia eram usadas para reprocessar “ecstasy” importado,

enquanto os laboratórios recentemente descobertos no Sul do Brasil, em cidades como Foz do Iguaçu e Curitiba, cobriam toda a cadeia de produção, incluindo a síntese (UNODC, 2020).

FIGURA 9 – MAPA DE LOCALIZAÇÃO DE LABORATÓRIO DE SÍNTESE DE ECSTASY APREENDIDOS NO BRASIL NO PERÍODO DE 2018- 2020



FONTE: UNODC, 2020.

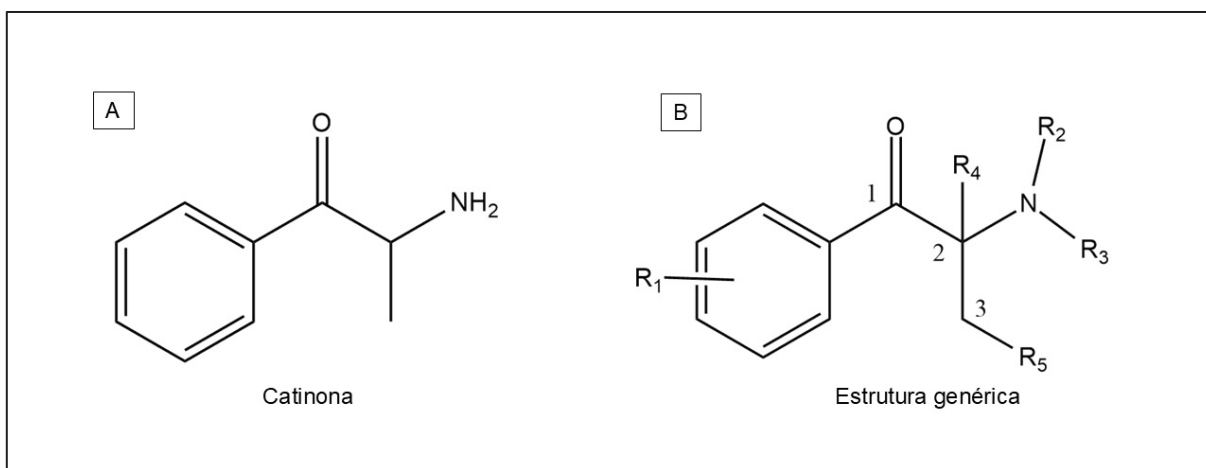
2.1.7 Catinonas sintéticas

As catinonas sintéticas (CSs) são NSP estimulantes com estrutura química relacionada às fenetilaminas, diferenciando apenas pela presença adicional de um grupo carbonila (ou "bk") na cadeia lateral. Desse modo, são constituídas por um anel aromático ligado a uma carbonila que, por sua vez, se encontra ligada a uma cadeia de dois carbonos, em que em sua extremidade possui uma amina, ligada, em muitos casos a um carbono assimétrico (FIGURA 10) (UNODC, 2020b).

As substâncias desse grupo são quimicamente projetadas a partir do alcaloide natural, a catinona, que está presente nas folhas da planta *Catha edulis*, popularmente conhecida como khat (Diana Lima *et al.*, 2024). O hábito de mascar folhas de khat ou tomar seu chá tem por objetivo aumento da sociabilidade, diminuição do sono, redução do cansaço físico e aumento da sensação de bem-estar (Bowden-Jones; Abdulrahim, 2020). Em razão do potencial medicinal, diversos derivados da catinona

foram investigados para aplicações como antidepressivos, supressores de apetite e tratamento de fadiga crônica. Desde a década de 1920, há relatos na literatura a respeito de estudos de aplicação farmacêutica das catinonas sintéticas, como a 4-metilmetcatinona (4-MMC) e a mefedrona. No entanto, atualmente, apenas a substância a bupropiona está disponível no mercado como medicamento (Dorta *et al.*, 2018; UNODC, 2020b).

FIGURA 10 – ESTRUTURA DAS CATINONAS SINTÉTICAS.



LEGENDA: (A) Estrutura química da catinona. (B) Estrutura genérica das catinonas sintéticas com suas regiões de substituição, conforme RDC N° 175, de 15 de Setembro de 2017, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA, 2017)

No início do século XXI, as catinonas sintéticas podiam ser facilmente adquiridos pela internet ou em estabelecimentos físicos, como "*head shops*" ou "*smart shops*", tabacarias ou lojas de conveniência (Riley *et al.*, 2020). Para contornar os controles regulatórios, esses produtos eram frequentemente rotulados com expressões como, "sais de banho", "não indicado para consumo humano", "produtos químicos de pesquisa" ou "somente para uso externo" (PASSAGLI, 2018; Riley *et al.*, 2020). A metilona foi a primeira catinona sintética notificada ao sistema de alerta precoce da *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction* (EMCDDA) na Europa, em 2005 (PASSAGLI, 2018). Atualmente, mais de 200 catinonas sintéticas já foram reportadas ao sistema de monitoramento da UNODC, constituindo o grupo de estimulantes mais frequentemente identificado entre as NSP (UNODC, 2024b).

Com estrutura química relacionada e efeitos estimulantes semelhantes aos das anfetaminas, metanfetamina e MDMA, as catinonas sintéticas são

frequentemente encontradas em combinação com outras substâncias e, em muitos casos, comercializadas como ecstasy (Riley *et al.*, 2020; UNODC, 2020b). As catinonas sintéticas podem produzir uma variedade de efeitos comportamentais e podem afetar a atividade locomotora, a termorregulação, o aprendizado e a memória, tais como: perda de apetite, visão turva, ansiedade, depressão pós-uso, confusão, alucinações, psicose de curto prazo e mania (Gregg; Rawls, 2014). Muitas possuem um único centro quiral e, portanto, existem em duas formas enantioméricas com potências diferentes. Por exemplo, os enantiômeros (S) da catinona e da metcatinona foram relatados como sendo mais potentes do que os enantiômeros (R) (Schifano *et al.*, 2011). Todavia, a carbonila presente na molécula aumenta a polaridade e isso diminui a passagem das catinonas na barreira hematoencefálica, tornando seus efeitos menos potentes quando comparados com moléculas correspondentes como as fenetilaminas (PASSAGLI, 2018).

As catinonas podem apresentar efeitos fatais, principalmente quando associados a outras substâncias psicoativas. O primeiro relato de óbito ocorreu na Suécia em 2008, após o consumo de mefedrona (PASSAGLI, 2018). Outras catinonas como exemplo 3-metil-N-metilcatinona (3-MMC), 5-(2-aminopropil)benzofurano (5-APB) e efilona, estão associadas a óbitos de usuários (Adamowicz; Zuba; Byrska, 2014; Costa *et al.*, 2019). A partir de 2011, várias catinonas sintéticas tiveram seu uso proibido Estados Unidos e na Europa. No Brasil, com a publicação da RDC nº 175/2017, foi incluída na Lista F2 da Portaria SVS/MS nº 344/1998 a classe estrutural genérica do grupo das catinonas sintéticas. Essa norma foi atualizada pela RDC Nº 581, de 2 de dezembro de 2021 (ANVISA, 2022b).

2.1.8 Canabinoides sintéticos

Os canabinoides sintéticos são substâncias que agem como agonistas dos receptores canabinoides (CB1 e CB2), visto que apresentam características estruturais que permitem ativação destes receptores (Garcia *et al.*, 2024). Originalmente desenvolvidos como ferramentas de pesquisa para avaliar o sistema endocanabinoide (Adams *et al.*, 2017), tornaram-se um dos grupos de NSP mais dinâmicos e inovadores. De acordo com o escritório da Escritório das Nações Unidas

sobre Drogas e Crime (UNODC), já foram notificadas mais de 300 canabinoides sintéticos nos últimos anos (UNODC, 2024a).

Apesar de serem projetados para simular os efeitos farmacológicos do tetrahydrocannabinol (THC), o principal componente psicoativo da planta *Cannabis*, os canabinoides sintéticos vendidos no mercado de drogas atuam como agonistas totais desses receptores e, normalmente, apresentam potência e eficácia maiores do que os agonistas parciais, como o THC (Lin *et al.*, 2021). Desse modo, diversas intoxicações e mortes relacionadas à ingestão de canabinoides sintéticos foram relatadas na última década (Chan; Wu; Lee, 2019; Tokarczyk; Suchan; Adamowicz, 2023; Yoganathan *et al.*, 2022). Dentre efeitos tóxicos mais comumente associados ao uso dessas drogas incluem: agitação, ansiedade, sonolência, náusea, vômito, depressão respiratória, taquicardia, hipertensão, espasmos musculares, bem como efeitos mais perigosos, como psicose, comprometimento cognitivo, convulsões, complicações cardíacas, insuficiência renal aguda e lesão hepática aguda (Alzu'bi *et al.*, 2024). Devido a esses sintomas pronunciados nos usuários, os canabinoides ficaram conhecidos na mídia como drogas zumbi (Adams *et al.*, 2017).

Produzidos principalmente na Ásia (Norman *et al.*, 2020), os canabinoides sintéticos são comercializados como “K2”, “Yucatan Fire”, “Jamaican Spirits”, “incensos herbais”, ou “Spice” (Alves *et al.*, 2021; Alzu'bi *et al.*, 2024; De Oliveira *et al.*, 2023; EMCDDA, 2021; Naqi *et al.*, 2019; UNODC, 2020a) e fumados de forma semelhante à maconha (Naqi *et al.*, 2019). Estes produtos consistem em uma mistura de ervas e especiarias sem efeito psicotrópico, em que os canabinoides sintéticos são dissolvidos em solvente e pulverizados ao substrato, com o objetivo de mascarar o conteúdo real do produto e criar a ilusão de que se trata de um produto natural (Alves *et al.*, 2021). Mais recentemente, os canabinoides foram detectados, principalmente em ambientes prisionais, em dispositivos de cigarro eletrônico e papéis infundidos, incluindo papel mata-borrão, semelhantes aos de LSD (Norman *et al.*, 2020; Vaccaro *et al.*, 2022). Esta mudança, provavelmente, está associada à implementação de proibições de fumar tabaco em prisões europeias (FEWS, 2023).

A EMCDDA implementou uma abordagem de nomenclatura sistemática derivada da estrutura química dos canabinoides sintéticos o qual foi incorporado pela

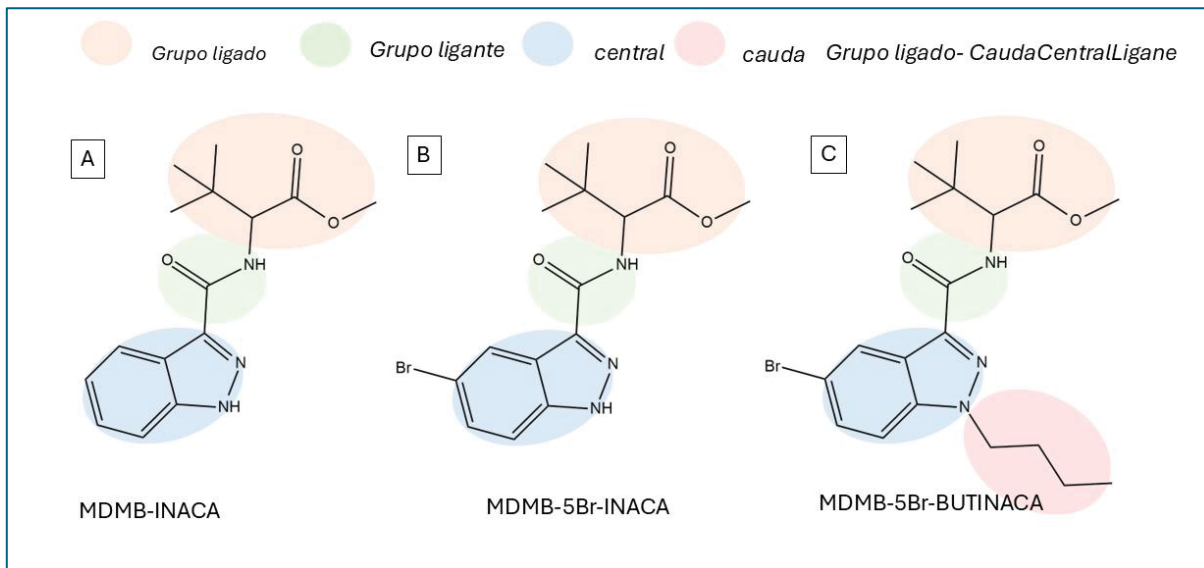
UNODC desde então (Potts *et al.*, 2020; Pulver *et al.*, 2023). Este modelo é baseado em quatro grupos farmacóforos que compõem a estrutura básica dos canabinoides sintéticos: grupo central, grupo cauda, grupo ligante e grupo ligado (Campos; Farrar; Krotulski, 2024; De Araujo *et al.*, 2023; Vaccaro *et al.*, 2022). Conforme demonstrado na FIGURA 11, siglas são colocadas justaposta para formar o nome do canabinoides ('Grupos ligado– CaudaCentralLigante'). Em geral, os canabinoides sintéticos apresentam essa estrutura básica, o que viabiliza uma ampla variedade de possibilidades de modificação químicas, levando à síntese novos compostos para contornar as atuais medidas de controle (Deventer *et al.*, 2024; Norman *et al.*, 2020b; Vaccaro *et al.*, 2022).

Novos canabinoides sintéticos são desenvolvidos em laboratórios clandestinos e distribuídos na internet ou por traficantes de rua, como alternativas às drogas tradicionais de abuso (Adams *et al.*, 2017). A partir de 2008, os canabinoides sintéticos deixaram de ser exclusivamente objeto de estudo acadêmico para serem utilizados com fins recreativos (Dybowski *et al.*, 2021; UNODC, 2020b). Os primeiros canabinoides identificados para esse fim foram JWH-018 e CP 47. 497 e derivados de HU-210, os quais apresentavam maior afinidade de ligação com os receptores endocanabinoide que o THC (De Oliveira *et al.*, 2023). Com o passar do tempo, novas variações estruturais de canabinoides foram apreendidas em diversos países, o que refletia a evolução da regulamentação local, além de mudanças no perfil de tráfico (Campos; Farrar; Krotulski, 2024; De Araujo *et al.*, 2023; De Oliveira *et al.*, 2023; Dybowski *et al.*, 2021; Liu *et al.*, 2022; Norman *et al.*, 2021).

Até julho de 2021, a China, um dos países que mais produzem de NSP, utilizava um sistema de controle nominal para canabinoide sintético em sua legislação, no entanto, a partir dessa data, foi introduzido um sistema que abrangia sete estruturas genéricas principais (Office of China National Narcotics Control Commission, 2021). Anteriormente a essa data, os canabinóis sintéticos mais prevalentes na China apresentavam indol ou indazol como "grupo central", e carboximida como "grupo ligado", porém, logo após a expansão do controle chinês aos canabinoides sintéticos, novos análogos estruturais ligeiramente diferentes surgiram rapidamente, tornando-se disponíveis quase imediatamente no mercado. Isso sugere uma resposta imediata

dos traficantes às medidas de controle genérico dos canabinoides sintéticos (Deventer *et al.*, 2024; Dybowski *et al.*, 2021; Norman *et al.*, 2021, 2023).

FIGURA 11 – EXEMPLIFICAÇÃO DA NOMENCLATURA DOS CANABIONIDES SINTÉTICOS



No início de 2022, dois novos compostos da classe dos indazóis — ADB-5Br-INACA e MDMB-5Br-INACA — foram detectados na Europa e nos Estados Unidos (Norman *et al.*, 2023). Esses compostos apresentam um átomo de bromo na posição 5 do anel fenila e carecem de uma cadeia lateral do grupo cauda, um elemento estrutural comumente presente nos canabinoides sintéticos (CS) mais prevalentes (Deventer *et al.*, 2024). A literatura tem destacado consistentemente o papel crítico da cadeia lateral alquila na ativação do receptor CB1, com impacto direto sobre a afinidade e potência desses compostos (Timmerman *et al.*, 2024).

A presença de um grupo halogênio diretamente ligado ao núcleo da molécula, como observado no ADB-5Br-INACA, promove um leve deslocamento à direita da curva concentração-resposta em comparação ao ADB-INACA. Esse dado sugere que a introdução de um substituinte bromado no núcleo pode conferir um aumento modesto na potência do composto (Deventer *et al.*, 2024). Assim, a modificação da estrutura por grupos alquila ou halogenados pode afetar significativamente o perfil farmacológico dos CS.

Diante da rápida introdução de novos compostos no mercado e da grande diversidade estrutural potencial das novas substâncias psicoativas (NSP), a

identificação inequívoca desses compostos continua a representar um desafio para os laboratórios forenses. Esse cenário é agravado pela escassez de padrões analíticos de referência e pelos altos custos envolvidos na aquisição dos poucos disponíveis, dificultando ainda mais a detecção e caracterização das NSP (Zapata et al., 2021).

2.2 TÉCNICAS ANALÍTICAS DE IDENTIFICAÇÃO DE DROGAS

De acordo com o Código de Processo Penal Brasileiro, o perito oficial deve processar os vestígios utilizando metodologias adequadas às suas características biológicas, físicas e químicas, de modo a garantir a obtenção de resultados confiáveis (BRASIL, 1941). A legislação, no entanto, não estabelece um rol específico de metodologias analíticas que devem ser empregadas para a identificação inequívoca de substâncias entorpecentes. Apesar dessa lacuna normativa, o *Scientific Working Group for the Analysis of Seized Drugs* (SWGDRUG), grupo internacional composto por cientistas forenses de diversos países, tem estabelecido desde 1999 diretrizes e recomendações mínimas voltadas à padronização de métodos analíticos e à garantia da qualidade em laboratórios forenses ao redor do mundo.

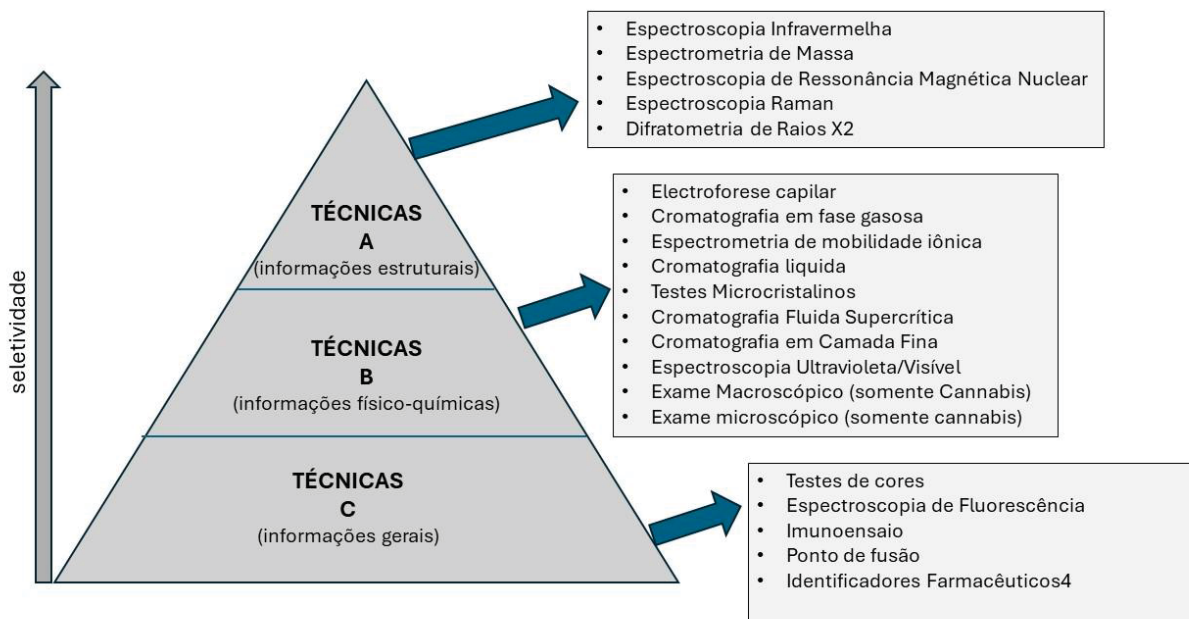
No contexto da identificação de drogas, a SWGDRUG classifica as técnicas analíticas com base em seu grau de seletividade (FIGURA 12). As técnicas do Grupo A são consideradas as mais seletivas, pois fornecem informações estruturais detalhadas dos compostos. As técnicas do Grupo B, por sua vez, produzem dados físico-químicos relevantes, mas sem revelar diretamente a estrutura molecular. Enquanto as técnicas do Grupo C são menos seletivas, fornecendo apenas informações gerais sobre as substâncias analisadas (SWGDRUG, 2024).

De acordo com os critérios da SWGDRUG (2024), a validação de um esquema analítico para identificação de drogas deve atender aos seguintes requisitos:

1. Quando uma técnica do Grupo A é empregada para a identificação de um analito, é necessário o uso de ao menos uma técnica adicional (dos Grupos A, B ou C) que explore propriedades químicas ou físicas distintas, a fim de sustentar a conclusão analítica;

2. Na ausência de uma técnica do Grupo A, o protocolo deve incluir no mínimo três técnicas diferentes, das quais pelo menos duas devem pertencer ao Grupo B (cuja combinação resulta em elevada seletividade), além de uma terceira técnica complementar (dos Grupos B ou C).

FIGURA 12– CLASSIFICAÇÃO DAS TÉCNICAS ANALÍTICAS SEGUNDO A SWGDRUG.



FONTE: Adaptado de SWGDRUG (2024).

Assim, o esquema analítico ideal é aquele que combina múltiplas técnicas, devendo o perito criminal selecionar o arranjo mais apropriado com base nas características do material questionado e na infraestrutura disponível no laboratório forense. Além disso, recomenda-se que a abordagem analítica envolva a determinação de, no mínimo, dois parâmetros independentes. Um desses parâmetros, obrigatoriamente, deve fornecer informações estruturais sobre o analito. Entre as técnicas mais amplamente utilizadas nesse contexto destacam-se: espectroscopia no infravermelho (IV), espectrometria de massas (EM) e espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN).

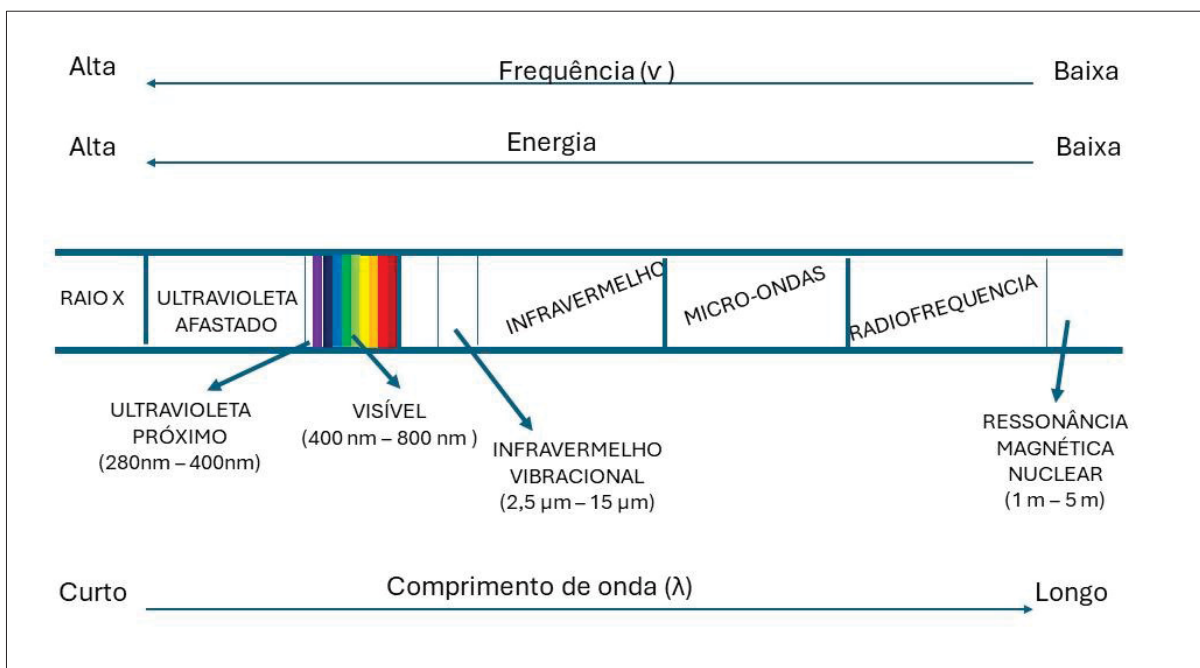
2.2.1 Espectroscopia de Infravermelho

A espectroscopia na região do infravermelho é um tipo de espectroscopia vibracional que apresenta uma larga faixa de aplicações haja vista que quase todas as moléculas com ligações covalentes (orgânicas e inorgânicas) absorvem frequências de radiação eletromagnética na região do infravermelho (Pavia *et al.*, 2018). Nos últimos anos, os espectrômetros de infravermelho tiveram grandes avanços tecnológicos devido ao fato de muitos laboratórios analíticos serem usuários dessa técnica.

Assim como qualquer técnica espectroscópica, na espectroscopia no IV ocorre interação da radiação eletromagnética. Diferente das radiações nas regiões do visível e do ultravioleta (FIGURA 13), que ao incidirem na amostra causam transições eletrônicas, a radiação na região do infravermelho causa alterações nos modos vibracionais e rotacionais das moléculas (Forato *et al.*, 2010). A faixa de radiação do infravermelho, no espectro eletromagnético, ocorre na faixa entre o visível e micro-ondas (10000 a 100 cm^{-1}), sendo que a faixa de maior interesse do ponto de vista de caracterização de compostos orgânicos se encontra na região de 4000 a 400 cm^{-1} . Assim, a radiação na região do infravermelho ao ser absorvida por um composto é transformada em energia vibracional e rotacional. Normalmente apresenta a formação de bandas em vez de linhas, pois a cada mudança de nível vibracional, está associando uma série de transições rotacionais (BARBOSA, 2007; PAVIA *et al.*, 2018).

A maioria dos analistas referem-se à radiação na região do infravermelho como em número de ondas ($1/\lambda$), expressos em cm^{-1} (Pavia *et al.*, 2018). Para que uma determinada molécula apresente absorção no IV, suas vibrações moleculares devem resultar numa alteração do momento dipolar, ou seja, ligações simétricas não absorvem radiação no IV. As vibrações moleculares podem ser classificadas em estiramentos (simétrico ou assimétrico) e deformações angulares. Os estiramentos são as alterações no comprimento da ligação, ou seja, aumento e diminuição dessa distância, alternadamente. Enquanto as deformações angulares resultam na variação do ângulo de ligação (Barbosa, 2007; Forato *et al.*, 2010).

FIGURA 13 - ESPECTRO ELETROMAGNÉTICO COM DESTAQUE PARA REGIÃO DO VISÍVEL AO INFRAVERMELHO



FONTE: Adaptado de PAVIA et al. (2018).

Em geral, a espectroscopia no infravermelho é uma ferramenta simples para a identificação de drogas devido a formação de bandas únicas para cada composto. Também pode ser uma técnica útil para identificação de NSP, pois há a possibilidade de comparar os espectros com bibliotecas ou bases de dados da literatura. A análise qualitativa em misturas por espectroscopia infravermelha pode ser mais desafiadora devido à matriz complexa e, em alguns casos, devido as amostras com baixas concentrações de analito de interesse. Desse modo, a etapa de extração se mostra importante para a obtenção de um espectro adequado para interpretação (UNODC, 2020b).

2.2.2 Espectrometria de massas

A espectrometria de massas é uma técnica analítica altamente sensível e seletiva, amplamente utilizada na identificação de substâncias químicas, incluindo drogas ilícitas, em amostras forenses. A técnica baseia-se na medição da razão massa/carga (m/z) dos íons gerados a partir dos compostos analisados. Por meio dessa abordagem, é possível determinar o peso molecular da substância, avaliar sua

abundância isotópica e obter padrões de fragmentação específicos, que permitem sua identificação inequívoca (Pavia *et al.*, 2018; Silverstein *et al.*, 2019).

O processo analítico envolve a ionização da molécula em fase gasosa, seguida pela separação dos íons com base em suas razões m/z , e a detecção da quantidade relativa de cada um desses íons. O resultado é registrado na forma de um espectro de massas, no qual cada pico representa um fragmento molecular com determinada razão m/z e intensidade relativa (Silverstein *et al.*, 2019).

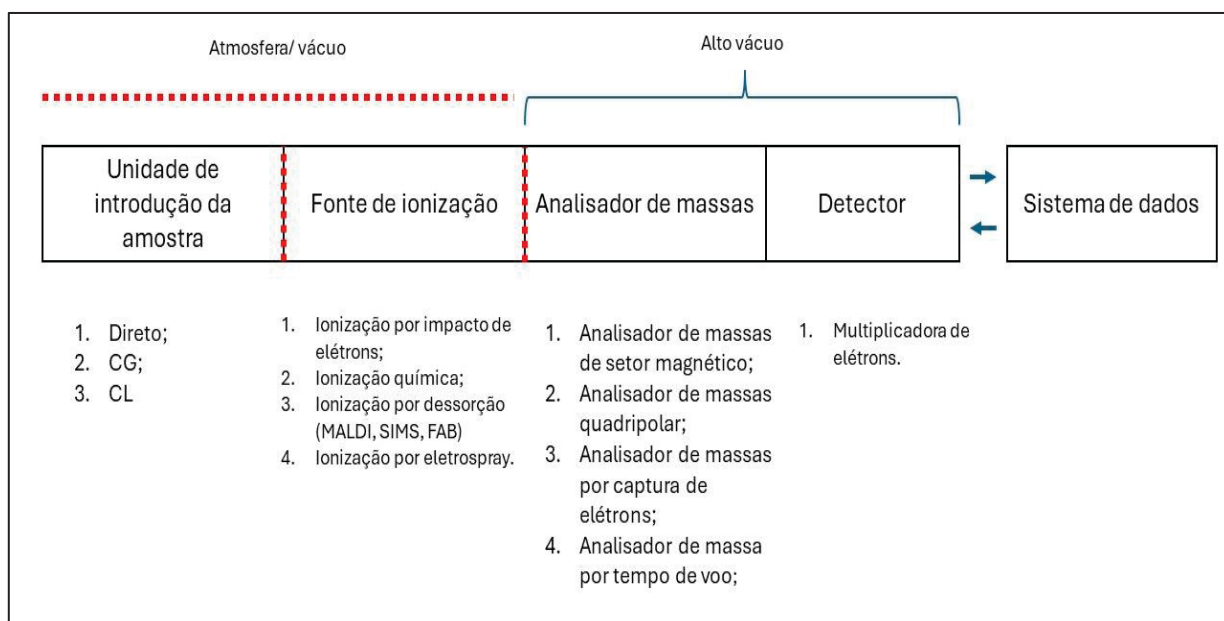
Um espectrômetro de massas é composto por cinco elementos principais: (i) o sistema de introdução da amostra; (ii) a fonte de ionização; (iii) o analisador de massas; (iv) o detector; e (v) o sistema de aquisição e processamento de dados (FIGURA 14). A etapa de ionização é crítica, pois converte as moléculas neutras da amostra em íons gasosos detectáveis. Entre os métodos de ionização, destaca-se a ionização por impacto de elétrons (EI, do inglês *electron ionization*), considerada a técnica padrão em análises forenses de drogas apreendidas. Nesse processo, um feixe de elétrons de alta energia (geralmente 70 eV) bombardeia as moléculas da amostra, provocando sua fragmentação em íons menores (Pavia, et al. 2018). Esses padrões de fragmentação são altamente reprodutíveis e característicos de cada substância, permitindo a criação de bibliotecas espectrais confiáveis, como as mantidas pela SWGDRUG e pelo NIST (National Institute of Standards and Technology).

Após a ionização, os íons são acelerados por um campo elétrico e direcionados ao analisador de massas, que separa os íons com base na razão m/z . Os principais tipos de analisadores incluem: quadrupolo, tempo de voo (TOF), armadilha iônica (*ion trap*) e analisadores orbitrap e de transformada de Fourier (FT-ICR), cada um com diferentes resoluções e faixas de aplicação. O detector, então, registra a quantidade de íons para cada valor de m/z , e os dados são processados por um sistema computacional que gera o espectro de massas (Gross, 2017).

A espectrometria de massas é frequentemente acoplada a técnicas cromatográficas, como a cromatografia gasosa (CG) ou líquida (CL), para separar compostos complexos em misturas antes da detecção, aumentando a especificidade

da análise. No contexto forense, o CG-EM continua sendo o padrão ouro para análise de drogas apreendidas, conforme estabelecido por organismos internacionais como a UNODC (2022) e a SWGDRUG (2023), especialmente para compostos voláteis e termicamente estáveis, como canabinoides sintéticos, catinonas e fenetilaminas.

FIGURA 14 – COMPONENTES DO ESPECTRÔMETRO DE MASSAS.



FONTE: Adaptado de PAVIA, et al. (2018)

2.2.3 Ressonância Magnética Nuclear

A espectroscopia por ressonância magnética nuclear é uma técnica analítica que permite elucidar a estrutura molecular e a composição química de uma amostra. Esse método é muito importante para a química orgânica, e sua combinação com a espectroscopia de IV é, muitas vezes, suficiente para determinar a estrutura de uma molécula desconhecida (Pavia *et al.*, 2018).

A espectroscopia por RMN atua analisando a interação dos núcleos em rotação (spin) sob um forte campo magnético. Assim, muitos núcleos tem a propriedade chamada de spin, ou seja, se comportam como se estivessem girando. Desse modo, qualquer núcleo atômico que tenha massa ou número atômico ímpar ou ambos apresentará momento angular de *spin* e um campo magnético. Assim, spin nuclear pode ser descrito em termo de número quântico de spin I e quando um composto tem I igual à 0, significa que não há *spin*, logo não será observado sinais

no RMN. Para cada núcleo com spin, o número de estados de *spin* que podem ser adotados é quantizado e pode ser determinado pelo número quântico de *spin* nuclear I . Assim, I é um constante física, e há $2I + 1$ estados de spin permitidos ($+I$ e $-I$). (Pavia *et al.*, 2018; Silverstein *et al.*, 2019).

Quando o campo magnético é aplicado os núcleos rotacionam como um pião, ou seja, o núcleo muda de direção sobre o próprio eixo de rotação (precessão) com uma frequência angular ω , frequência de *Larmor*, que é proporcional a intensidade do campo magnético aplicado. Enquanto que o núcleo tem carga, a precessão gera um campo elétrico oscilatório de mesma frequência, se as ondas de rádio com essa mesma frequência forem fornecidas ao hidrogênio que está precessando, pode haver absorção de energia. Assim os dois campos irão se acoplar e será possível transferir energia para o núcleo, causando mudança de *spin*. Esse é o fenômeno de ressonância (Pavia *et al.*, 2018).

2.2.3.1 RMN no estudo de interações com proteínas-ligante

A Ressonância Magnética Nuclear tornou-se uma técnica importante para obter informações sobre as interações de pequenos ligantes com macromoléculas com relevância farmacológica (proteínas, ácidos nucleicos e carboidratos). Neste contexto, o experimento de RMN por diferença de transferência de saturação (NMR-STD, do inglês) é uma técnica a qual é utilizada para caracterizar complexos ligantes-proteína, sendo especialmente útil para compostos com constante de dissociação (K_d) entre 10^{-3} e 10^{-7} M (Mayer; Meyer, 2001; Wang *et al.*, 2023). O experimento NMR-STD é baseado no efeito nuclear *Overhauser* e na observação dos sinais de ressonância do ligante. No que concerne a interação ligante-receptor, a metodologia de NMR-STD é útil para estabelecer porções ligantes importantes para ligação, além disso, fornece informações sobre a orientação e dinâmica da molécula ligada à proteína (Angulo; Enríquez-Navas; Nieto, 2010; Viegas *et al.*, 2011; Walpole *et al.*, 2019).

O efeito nuclear *Overhauser* (NOE) é muito comum e acontece quando se irradia um tipo de núcleo enquanto o RMN de outro é obtido, se a intensidade de absorção do átomo não irradiado for alterada, ocorre o efeito. Este pode ser negativo ou positivo dependerá dos núcleos envolvidos (GROS *et al.*, 2018; Viegas *et al.*, 2011).

Desse modo, a mudança na área do sinal proveniente de um núcleo é causada pela saturação do sinal de um segundo núcleo. Essa alteração resulta da transferência de polarização entre núcleos com acoplados dipolares via mecanismos de relaxação spin-rede (T_1). A transferência de NOE intermolecular entre macromoléculas e moléculas pequenas é aplicada na determinação estrutural de moléculas ligadas a receptores macromoleculares (Viegas *et al.*, 2011).

O NOE depende do tempo de correlação das moléculas ligadas e livres. Para pequenas moléculas que se movimentam rapidamente, são observados NOEs positivos. Enquanto para grandes moléculas com movimentos lentos, um NOE negativo é observado (Martins Figueiredo; Marsaioli, 2007).

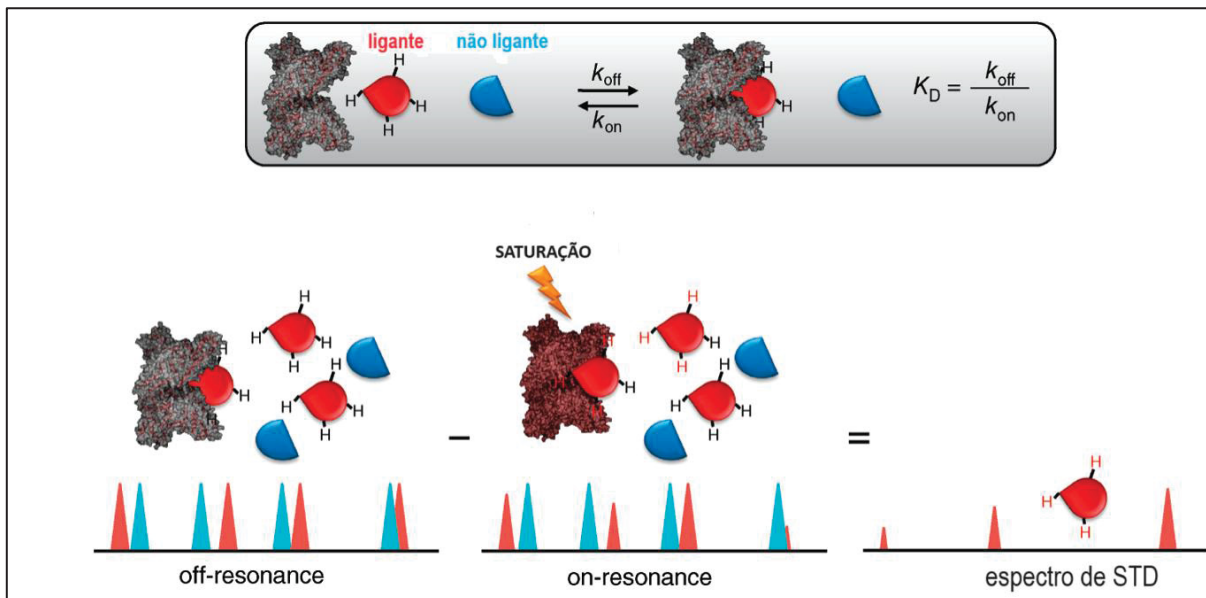
Na espectroscopia de RMN macromolecular, os NOEs são amplamente empregados na determinação dos sítios ativos de ligação através da transferência de magnetização receptor-ligante. Uma molécula pequena ao ligar a um receptor macromolecular comporta-se como parte da macromolécula, apresentando NOEs negativos e intensos. Entretanto, este efeito depende da velocidade de troca do equilíbrio (Viegas *et al.*, 2011).

Assim, baseando-se no efeito *Overhauser*, os experimentos de NMR-STD permitem observação do epítipo de ligação da molécula ligante com a proteína, por meio da caracterização dos hidrogênios do ligante que está mais próximo da proteína após a ligação. Desse modo, em um experimento de STD (FIGURA 15) ocorre a subtração da intensidade (I_0) do sinal do espectro no qual a proteína foi seletivamente saturada, em uma região que contém apenas ressonância da proteína (*on-ressonance*), da intensidade (I_{SAT}) do sinal do espectro sem a saturação (*off-ressonance*) (Mayer; Meyer, 2001; Monaco; Angulo; Wallace, 2023).

Nesse contexto, no espectro de diferença ($I_{STD} = I_0 - I_{SAT}$) apenas será demonstrado os sinais do ligante que receberam transferência de saturação da proteína (FIGURA 15). Até pode haver outros compostos em solução, mas se não se ligarem ao receptor, não receberão nenhuma transferência de saturação e, por consequência, nenhum sinal aparecerá no espectro de STD. Isso se deve ao fato de seus sinais serão de igual intensidade nos espectros de *off-ressonance* e *on-*

ressonance, após a subtração, nenhum sinal aparecerá na diferença (Mayer; Meyer, 2001).

FIGURA 15- EXPERIMENTO DE STD.



FONTE: Adaptado de (VIEGAS et al., 2011).

O epítipo do ligante pode ser determinado pela intensidade de STD relativa de cada hidrogênio ligante, enquanto os mais próximos da proteína receberão maior saturação. Assim após ser saturado por um tempo relativamente longo para aproveitar o aumento da intensidade do STD, o mapeamento é realizado com base na amplificação da magnetização do sinal que é traduzida pelo fator de amplificação de STD (A_{STD}), conforme EQUAÇÃO 1:

$$A_{STD} = \frac{I_0 - I_{sat}}{I_0} \times \frac{[ligante]}{[proteína]} \quad (1)$$

Assim, o hidrogênio com o maior A_{STD} será considerado 100%, sendo os restantes normalizados em relação a este. Embora um epítipo de ligação possa ser determinado a partir de um único tempo de saturação, esta abordagem não mais é recomendada. Além de cada hidrogênio do ligante poder relaxar em uma taxa diferente, pode haver religação do ligante à proteína durante o experimento. Ambos podem interferir nas intensidades relativas das STD e dificultarem a interpretação dos dados (Angulo; Enríquez-Navas; Nieto, 2010; Walpole *et al.*, 2019).

Portanto, recomenda-se coletar pontos de dados em diversos tempos de saturação, direcionando a amostragem para tempos de saturação menores, em que o epítipo é determinado pelo fator de amplificação STD inicial (STD_0), que pode ser calculado pelo ajuste das curvas de A_{STD} experimentais a uma função monoexponencial de tempo de saturação (t_{sat}) versus intensidade de STD (EQUAÇÃO 2):

$$A_{STD(t_{sat})} = STD_{max} \cdot (1 - e^{-k_{sat} \cdot t_{sat}}) \quad (2)$$

Onde:

$A_{STD(t_{sat})}$ = a área do sinal observado no espectro de STD;

STD_{max} = a intensidade STD de equilíbrio;

k_{sat} = a constante de taxa de transferência de saturação de um determinado hidrogênio que mede a velocidade de saturação do sinal no experimento de STD;

t_{sat} = o tempo de saturação.

Os valores de STD_{max} e k_{sat} são obtidos por ajuste de mínimos quadrados aos dados (Walpole *et al.*, 2019). Já valores de A_{STD0} são obtidos utilizando a seguinte equação (EQUAÇÃO 3):

$$A_{STD0} = STD_{max} \times k_{sat} \quad (3)$$

Assim como no mapeamento dos epítipos a determinação da constante de dissociação (K_d) por RMN também pode sofrer variações dependendo do tempo de saturação (t_{sat}), da intensidade do sinal no espectro STD e da concentração da proteína utilizados no experimento (Angulo; Enríquez-Navas; Nieto, 2010). Desse modo, torna-se possível determina o K_d , (EQUAÇÃO 4) por meio dos mínimos quadrados ajustados a uma curva de Langmuir em função da concentração do ligante na amostra pelos valores dos fatores de amplificação STD inicial (A_{STD0}) (Angulo; Enríquez-Navas; Nieto, 2010; Walpole *et al.*, 2019).

$$A_{STD0[L]} = \frac{(\alpha_{STD} \times [L])}{(k_d + [L])} \quad (4)$$

Onde:

$A_{STD0[L]}$ = o fator de amplificação STD inicial para determinada concentração do ligante;

α_{STD} = o valor de A_{STD} máximo;

$[L]$ = a concentração do ligante;

K_d = a constante de dissociação.

A constante de dissociação (K_d) é um parâmetro importante para a caracterização da interação entre moléculas bioativas e proteínas plasmáticas, como a albumina sérica humana (HSA), principal carreadora de fármacos no organismo. A afinidade de ligação entre um ligante e a HSA influencia diretamente na distribuição, biodisponibilidade, metabolismo e eliminação da substância, sendo especialmente relevante para o estudo de novas substâncias psicoativas (NSP), cujo perfil farmacocinético e toxicológico ainda é pouco conhecido. Valores de K_d inferiores a 10^{-3} mM são geralmente interpretados como indicativos de ligação forte; entre 10^{-3} e 10^{-2} mM, como de afinidade moderada; e superiores a 10^{-2} mM, como interações fracas (Velázquez-Campoy; Freire, 2006; Rich; Myszka, 2008).

2.2.3.1.1 Parâmetros experimentais RMN -STD.

No contexto dos experimentos de NMR-STD, é fundamental considerar cuidadosamente diversos parâmetros para garantir que os resultados obtidos representem de forma fidedigna as interações moleculares reais. O primeiro aspecto a ser avaliado é a concentração da macromolécula, já que a intensidade do sinal de NMR-STD depende diretamente do número total de hidrogênios disponíveis para saturação. Na prática, concentrações entre 10 e 100 μ M são geralmente adequadas (Walpole *et al.*, 2018).

Outro fator importante é a razão ligante/macromolécula. Para um experimento bem-sucedido, o ligante deve estar presente em grande excesso. Isso se justifica por três razões principais: (i) os sinais observados devem refletir predominantemente o ligante em estado livre; (ii) o excesso minimiza artefatos relacionados à religação; e (iii) aumenta a população total de ligantes capazes de receber a transferência de saturação, o que fortalece o sinal STD. No entanto, um excesso exagerado pode

reduzir a intensidade do sinal, já que muitas moléculas de ligante permanecerão livres, diluindo a resposta aparente (Viegas *et al.*, 2011).

A escolha do tampão também é crítica. Recomenda-se, sempre que possível, o uso de tampão fosfato, por não possuir hidrogênios passíveis de saturação que interfiram no espectro. Além disso, a frequência de saturação deve ser selecionada com cautela, pois a saturação dos hidrogênios alifáticos da proteína (<1 ppm), que são abundantes e apresentam altas taxas de relaxação cruzada, é geralmente mais eficaz. As frequências próximas a região espectral 0,6 ppm são apropriadas para a condição *on-resonance*, desde que não coincidam com sinais do ligante. Já a frequência *off-resonance* costuma ser posicionada na região espectral de 40 ppm, uma região livre de interferência de sinais da proteína ou do ligante. O tempo de saturação também impacta diretamente a intensidade dos sinais no espectro de RMN STD. Em geral, o uso de tempos mais longos aumenta a transferência de saturação e, conseqüentemente, a intensidade do sinal, porém, períodos excessivamente prolongados podem favorecer a religação do ligante, comprometendo a análise (Angulo; Enríquez-Navas; Nieto, 2010; Viegas *et al.*, 2011; Walpole *et al.*, 2018).

Por fim, a temperatura da amostra influencia a cinética de troca entre os estados livre e ligado do ligante. Em interações de maior afinidade, o aumento da temperatura pode intensificar os sinais STD ao aproximar a cinética da faixa ideal de troca. Em contrapartida, as interações fracas podem se beneficiar de temperaturas mais baixas, que permitem maior tempo de residência do ligante no sítio de ligação, favorecendo a transferência de saturação (Walpole *et al.*, 2018).

2.2.3.1.2 Comparação do NMR-STD com outras técnicas analítica aplicadas ao estudo de interação ligante/macromolécula.

Diversas técnicas analíticas têm sido empregadas para caracterizar a afinidade, os mecanismos de ligação e os efeitos estruturais associados à interação entre fármacos e a albumina sérica humana (HSA). Entre essas técnicas, destacam-se a espectroscopia de fluorescência, dicroísmo circular (DC), ressonância plasmônica de superfície (SPR), *docking* molecular, calorimetria de titulação isotérmica (ITC) e ressonância magnética nuclear (RMN), com ênfase especial para a transferência de magnetização por saturação (NMR-STD) (QUADRO 2).

A espectroscopia de fluorescência é amplamente utilizada devido à sua elevada sensibilidade e simplicidade experimental. Essa técnica explora a fluorescência intrínseca do resíduo de triptofano-214 da HSA para monitorar alterações induzidas pela ligação de ligantes, sendo particularmente eficaz para interações com constantes de dissociação (K_d) na faixa de 10^{-3} a 10^{-6} mM (Sayed *et al.*, 2021). Já a ITC é considerada uma das abordagens mais completas, pois permite a determinação direta de parâmetros termodinâmicos (ΔG , ΔH e ΔS), além da constante de afinidade. No entanto, exige quantidades relativamente grandes de amostra e apresenta limitações para interações muito fracas ou extremamente fortes (Velázquez-Campoy; Freire, 2006).

QUADRO 2 – RESUMO DE TÉCNICAS APLICADAS AO ESTUDO DE INTERAÇÃO LIGANTE E MACROMOLÉCULA.

Técnica	Faixa de K_d (aproximada)	Aplicações / Vantagens
NMR -STD	$\mu\text{M} - \text{mM}$	Detecta interações fracas; fornece informações estruturais; útil para triagem de ligantes.
Fluorescência	$\text{pM} - \mu\text{M}$	Alta sensibilidade; adequada para estudos de cinética e afinidade.
ITC	$\text{nM} - \mu\text{M}$	Mede diretamente a energia livre da interação; não requer marcação.
SPR	$\text{pM} - \mu\text{M}$	Permite estudo em tempo real; fornece dados de cinética (K_a , K_d).
CD	-	Avalia mudanças conformacionais; útil para detectar efeitos alostéricos e enovelamento.

A SPR uma técnica livre de marcadores (*label-free*), permite a determinação precisa das constantes de associação e dissociação, sendo adequada para sistemas com K_d na faixa de 10^{-2} a 10^{-7} mM. Apesar de sua alta sensibilidade, o custo elevado e a necessidade de imobilização da proteína na superfície do sensor podem restringir seu uso (Rich, Myszka, 2008). O DC, por sua vez, é uma ferramenta poderosa para detectar alterações conformacionais na HSA ou no microambiente do sítio de ligação, mesmo em soluções diluídas. A análise espectral permite inferir se o ligante estabiliza, desnatura ou induz reorganizações alostéricas na proteína, fornecendo informações complementares às obtidas por outras técnicas espectroscópicas (Kelly *et al.*, 2005).

O *docking* molecular é outra abordagem relevante, amplamente utilizada para prever a interação entre moléculas bioativas (ligantes) e seus alvos proteicos. Essa técnica computacional permite estimar a afinidade de ligação, a orientação espacial do ligante no sítio ativo e os tipos de interações envolvidas, como ligações de hidrogênio, interações hidrofóbicas e forças de van der Waals. No caso da HSA, o *docking* tem sido empregado para identificar os sítios preferenciais de ligação de diversos compostos, incluindo fármacos e drogas sintéticas, complementando dados experimentais obtidos por técnicas de espectroscopia. Além de acelerar a triagem de compostos, essa abordagem contribui para a compreensão dos mecanismos moleculares de transporte, distribuição e modulação alostérica da proteína (Ghumn Morris *et al.*, 2009).

Por fim, a ressonância magnética nuclear, especialmente a técnica NMR-STD, tem se destacado por sua capacidade de identificar as porções do ligante que interagem diretamente com a proteína. É particularmente útil para compostos com K_d na faixa de 1 a 10^{-4} mM, fornecendo ainda informações sobre orientação, topologia e dinâmica da interação (Mayer; Meyer, 2001). Dessa forma, a escolha da técnica analítica mais apropriada deve levar em consideração não apenas a faixa de afinidade esperada, mas também o tipo de informação desejada (cinética, termodinâmica, conformacional ou estrutural).

2.2.4 Ligação às proteínas plasmáticas

A albumina sérica humana (HSA) é a principal proteína plasmática responsável pelo transporte de uma ampla gama de compostos endógenos e exógenos, exercendo funções cruciais na farmacocinética, biodisponibilidade e eficácia terapêutica dos fármacos. Representando cerca de 60% das proteínas totais do plasma, a HSA possui massa molecular de aproximadamente 66.348 Da (Fanali *et al.*, 2012). Além de manter a pressão oncótica e o equilíbrio ácido-base do sangue, a HSA atua como transportadora de hormônios, ácidos graxos, íons metálicos, metabólitos e xenobióticos, influenciando diretamente sua distribuição e eliminação (Zsila *et al.*, 2011).

A compreensão das interações entre ligantes e HSA é essencial para elucidar aspectos da absorção, distribuição, metabolismo e excreção de substâncias bioativas, sendo, portanto, uma área de crescente interesse em estudos biofarmacêuticos, toxicológicos e forenses (Fanali *et al.*, 2012; Peters, 1995). Durante a distribuição farmacocinética, a ligação dos fármacos às proteínas plasmáticas representa um processo dinâmico e reversível, que se estabelece em equilíbrio entre as frações ligada e livre da substância. Apenas a fração livre é farmacologicamente ativa, sendo capaz de atravessar membranas biológicas e alcançar seus alvos moleculares (Alfredi; Dong; Mishra, 2011; Fukuda *et al.*, 2008). Dessa forma, o monitoramento da afinidade de ligação de um fármaco às proteínas plasmáticas, especialmente à albumina sérica humana, é fundamental para a compreensão de seu perfil farmacocinético, farmacodinâmico e toxicológico de um fármaco (Peters, 1995; Ashraf *et al.*, 2023).

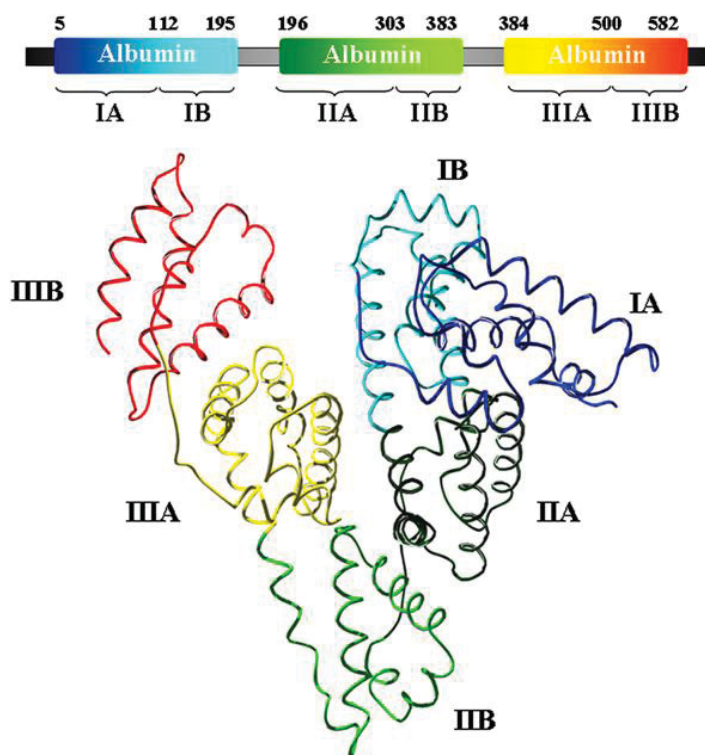
Embora um certo grau de ligação à albumina possa ser desejado por favorecer a solubilizar compostos que de outra forma se agregariam e seriam mal distribuídos, fármacos com afinidade excessivamente alta pela proteína requerem doses correspondentemente maiores para atingir a concentração efetiva *in vivo*, podem ser lentos para se distribuir aos locais de ação e podem não ser eliminados de forma eficiente (Ghuman *et al.*, 2005). Adicionalmente, em concentrações elevadas, fármacos com alta afinidade podem saturar os sítios de ligação da albumina, resultando em um aumento significativo da fração livre de outras substâncias na circulação sanguínea — o que pode intensificar tanto os efeitos terapêuticos quanto os eventos adversos (Bojesen; Schmidt, 2022). Além disso, a competição por sítios de ligação proteica entre diferentes fármacos, ou entre fármacos e moléculas endógenas ou dietéticas, pode modificar o grau de ligação e, conseqüentemente, alterar a biodisponibilidade, a eficácia clínica e o risco de toxicidade (Fanali *et al.*, 2012; Koh *et al.*, 2019).

2.2.4.1 Estrutura da HSA e sítios de interação

Estruturalmente, a HSA é proteína globular monomérica de 585 resíduos de aminoácidos e composta uma única cadeia polipeptídica não glicosilada com 67% de α -hélice e sem β -folha (Mishara; Heath, 2021). A HSA contém três domínios

homólogos (I, II e III), cada um subdividido nos subdomínios A e B, formando uma molécula em forma de coração (FIGURA 16). A existência de diversos sítios de ligação e uma extraordinária capacidade de ligação, com alto grau de flexibilidade conformacional, tornam a HSA um carreador versátil para transportar uma variedade de ligantes endógenos e exógenos, incluindo moléculas de fármacos. Os principais sítios de ligação para fármacos são os chamados Sudlow I (subdomínio IIA) e Sudlow II (subdomínio IIIA) (Ghuman *et al.*, 2005), e um sítio de ligação adicional, o sítio III posicionado no subdomínio IB da HSA (Bratty, 2020) (FIGURA 17). O sítio I geralmente acomoda moléculas heterocíclicas com carga negativa, o sítio II é conhecido por sua ligação com ácidos carboxílicos com carga negativa, e algumas moléculas ácidas, básicas e neutras se ligam ao sítio III (Fanali *et al.*, 2012; Alsamamra *et al.*, 2018).

FIGURA 16- ESTRUTURA DA HSA.



FONTE: FANALI *et al.* (2012)

Adicionalmente, estudos demonstram que a albumina sérica humana (HSA) possui capacidade para se ligar simultaneamente a até nove moléculas de ácidos

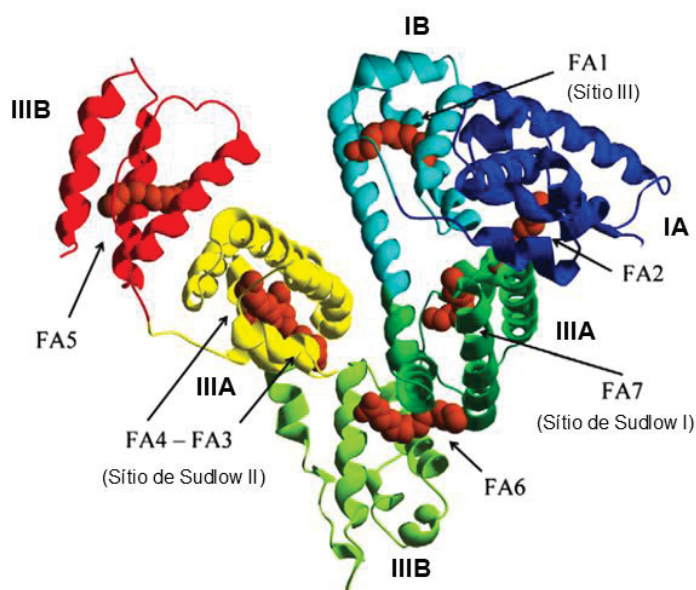
graxos (AGs), distribuídas de forma assimétrica ao longo da estrutura proteica e apresentando diferentes afinidades (Ashraf *et al.*, 2023). Esses sítios de ligação de ácido graxos (FA) são também acessíveis a diversas substâncias endógenas, como a testosterona, e exógenas, como a varfarina, que podem competir com os AGs por essas regiões da HSA. A competição entre fármacos e ácidos graxos livres pelos sítios de Sudlow pode afetar significativamente a farmacodinâmica dos medicamentos, alterando sua potência. Quando um fármaco apresenta alta afinidade por esses sítios, sua ligação à albumina tende a aumentar, prolongando sua meia-vida e elevando sua solubilidade plasmática. No entanto, essa alta afinidade também reduz a fração livre da substância no plasma, que é a forma farmacologicamente ativa, o que pode impactar sua eficácia terapêutica (Jayaraj *et al.*, 2021; Mishara; Heath, 2021; Ashraf *et al.*, 2023).

Os estudos descritos pelos pesquisadores Sudlow e Zsila identificaram três principais sítios de ligação de fármacos na albumina sérica humana (HSA) (Sudlow; Birkett; Wade, 1975, 1976; Zsila, 2013). O sítio I de Sudlow, localizado no subdomínio IIA (também conhecido como FA7), possui alta afinidade por ácidos dicarboxílicos e grandes moléculas heterocíclicas com carga negativa, como a varfarina. É uma região ampla e flexível, capaz de acomodar múltiplos ligantes simultaneamente, e muitas vezes se estende até áreas adjacentes dos subdomínios IIIA e IIB. O sítio II de Sudlow, situado no subdomínio IIIA (correspondente aos sítios FA3 e FA4), é mais estreito e seletivo. Liga-se preferencialmente a ácidos carboxílicos aromáticos com um único grupo ácido, separados por regiões hidrofóbicas, como o diazepam e o ibuprofeno. Este sítio apresenta estereosseletividade e sua afinidade pode ser influenciada por pequenas modificações estruturais dos ligantes. Além desses, foi identificado um sítio III, localizado no subdomínio IB, que atua como principal local de ligação para compostos como o fotoisômero da bilirrubina, lidocaína, heme, alguns derivados de sulfonamidas (Alsamamra *et al.*, 2018; Mishara; Heath, 2021; Ashraf *et al.*, 2023).

Apesar de fármacos com características básicas se ligarem predominantemente à α 1-glicoproteína ácida, enquanto os de caráter ácido se associam majoritariamente à albumina, a elevada concentração plasmática da HSA (35–50 g/L) faz com que até ligações de baixa afinidade sejam farmacologicamente relevantes (Koh *et al.*, 2019). Por exemplo, estudos demonstram que a cocaína,

mesmo em baixas concentrações plasmáticas, apresenta taxa de ligação a proteínas superior a 90%, interagindo tanto com a α 1-glicoproteína ácida quanto com a albumina, especialmente no sítio I (Bailey, 1995; Maciel, 2019). De maneira semelhante, a procaína (um anestésico local clássico) também apresenta interação significativa com a HSA via sítio I (Alsamamra et al., 2018). O tetrahydrocannabinol (THC), o principal constituinte psicoativo da *Cannabis sativa*, apresenta ligação plasmática superior a 95%, especialmente nos sítios de ácidos graxos FA2 e FA7 localizados no domínio I da HSA (Fanali et al., 2011). Já no grupo das novas substâncias psicoativas (NSP), a mefedrona (4-MMC), pertencente à classe das catinonas sintéticas, demonstrou provável afinidade pelo sítio II da HSA, conforme observado em estudos com técnicas espectroscópicas e modelagem molecular (Patel et al., 2018).

FIGURA 17 – SÍTIOS DE LIGAÇÃO DA HSA.



LEGENDA: Subdomínio IA: azul; subdomínio IB: ciano; subdomínio IIA: verde; subdomínio IIB: amarelo-esverdeado; subdomínio IIIA: amarelo; subdomínio IIIB: vermelho. As fendas de ligação de FA e drogas (FA1 a FA7 e os sítios I a III respectivamente) estão descritos (Adaptado de Mishara; Heath, 2021).

2.2.4.2 Modulação alostérica de substância ligadas à HSA.

O efeito alostérico se refere à mudança na conformação de um receptor quando uma molécula se liga a um sítio diferente do sítio de ligação do ligante principal, afetando a afinidade do receptor por esse ligante. A albumina sérica humana sofre alterações conformacionais que influenciam diretamente seus sítios de ligação (Ghuman *et al.*, 2005). Diversos compostos como clorofórmio, halotano, óxido nítrico (NO) e N₂O se ligam ao sítio I e interagem alostericamente. Outro exemplo, seria a interação heme, ibuprofeno e varfarina. O sítio I e as fendas de ligação à heme são funcionalmente acoplados, permitindo modulação alostérica mútua, como no caso do medicamento varfarina que pode ter sua afinidade diminuída. Todavia, a ligação do ibuprofeno ao sítio II não demonstrou interferência na fenda de ligação à heme (Ascenzi, 2011; Ashraf *et al.*, 2023).

Os benzodiazepínicos se ligam à HSA em múltiplos sítios, e essas interações podem ser moduladas por outros ligantes, como varfarina e ibuprofeno, de forma estereosseletiva (Ashraf *et al.*, 2023). Os ácidos graxos também modulam a HSA, especialmente no sítio I, promovendo rearranjos conformacionais dependentes da cadeia do ácido graxo. Por exemplo, o miristato causa mudanças estruturais significativas, aumentando ou diminuindo a afinidade de ligação de ligantes como varfarina, dependendo da quantidade presente (Vernianakis *et al.*, 2023).

A conformação da HSA também varia com o pH: em pH ácido, adota a forma F (rápida), com menor conteúdo de α -hélice; em pH neutro, mantém a forma N (normal); e em pH básico, assume a forma B, com maior afinidade por certos ligantes (Ascenzi, 2011). Essas variações estruturais refletem sua plasticidade funcional frente a diferentes condições fisiológicas e ligantes

Apesar da ampla literatura sobre interações fármaco-HSA, ainda são escassos os estudos que abordam a interação entre substâncias ilícitas ou emergentes e proteínas plasmáticas. Considerando o aumento no consumo mundial de drogas ilícitas e o impacto dessas substâncias na saúde pública, investigações sobre suas interações com a HSA são de grande relevância para o entendimento de seu perfil farmacocinético e toxicológico.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 MATERIAIS

Metanol (MeOH) grau HPLC (99,9% de pureza) foi adquirido da Honeywell (Seelze, Alemanha), enquanto o metanol deuterado (CD_3OD , 99,9%) e o clorofórmio deuterado (99,8%) contendo 0,03% v/v de tetrametilsilano (TMS) (grau RMN) foram fornecidos pela Sigma-Aldrich (Steinheim, Alemanha). Soluções-padrão de 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA), 3,4-metilenodioxianfetamina (MDA) e dietilamida do ácido lisérgico (LSD), com concentração de 1 mg/mL em metanol, foram obtidas da LoGiCal (Luckenwalde, Alemanha). Para as análises de interação ligante/proteína, foram utilizados óxido de deutério (D_2O , 99,8%), dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d_6 , 99,9%), albumina de soro humano ($\geq 99\%$), varfarina ($\geq 98\%$) e diazepam ($\geq 98\%$), todos adquiridos da Sigma-Aldrich (Steinheim, Alemanha). Além disso, utilizaram-se fosfato de sódio monobásico e fosfato de sódio dibásico da Merck (Rio de Janeiro, Brasil), bem como cloreto de sódio da Neon (Jundiaí, Brasil).

3.2 AMOSTRA DE DROGAS

Foi realizado um levantamento retrospectivo no software Gestor de Documentos e Laudos (GDL), com o objetivo de identificar o perfil químico as substâncias analisadas pela Seção de Química Forense da Polícia Científica do Paraná (PCP) no período de 2014 a 2024. Foram avaliados, individualmente, 3918 laudos concluídos, cujo material de análise estava registrado no GDL como “selos” ou “ecstasy”. Para cada laudo, foram coletadas as seguintes informações: tipo de material, substância identificada, quantidade de materiais, cidade de origem e ano da análise.

Além disso, verificou-se que a PCP possuía, no mesmo período, 993 requisições pendentes de análise relacionadas a amostras de selos e comprimidos de ecstasy. Essas amostras foram inicialmente analisadas por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG-EM), conforme as diretrizes do SWGDRUG (SWGDRUG, 2024), sendo posteriormente emitidos os respectivos laudos periciais. Adicionalmente, as técnicas de ressonância magnética nuclear e/ou espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier foram empregadas

para a elucidação estrutural de novas substâncias psicoativas. Para essas requisições, também foram coletadas as mesmas informações cadastrais descritas anteriormente. Ao final, totalizaram-se 4911 Laudos avaliados neste estudo (TABELA 1).

TABELA 1 – TOTAL DE LAUDOS AVALIADOS

Drogas sintéticas apreendidas no Paraná (2014-2024)			
Tipo de Droga	Laudos revisados	Requisições periciais pendentes	Total de laudos avaliados
Selos	1237	419	1656
Ecstasy	2681	575	3256
Total	3918	993	4911

3.3 ANÁLISE INSTRUMENTAL DAS AMOSTRAS

3.3.1 Preparo de amostra

Cada unidade de comprimido (ecstasy) foi pulverizada com o auxílio de um almofariz e pistilo até a obtenção de um pó fino e homogêneo. Posteriormente, uma alíquota de 1 mg desse material pulverizado foi dissolvida em 1 mL de metanol, em seguida, sendo a solução submetida à agitação em vórtex por 1 minuto (Kasvi) e, em seguida, à centrifugação a 6000 rpm por 5 minutos (centrífuga Eppendorf® 5420). Após esse processo, 200 µL do sobrenadante foram retirados e diluídos em 800 µL de metanol para análise por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (CG-EM). Com relação às amostras em papel mata-borrão (selo), foi adicionado 1 mL de metanol a cada unidade, seguida de homogeneização por vórtex durante 1 minuto. Uma alíquota do sobrenadante foi coletada para análise por CG-EM, enquanto o restante do sobrenadante, tanto das amostras de mata-borrão quanto dos comprimidos, foi submetido ao processo de evaporação do solvente para a realização das análises em espectroscopia do infravermelho com transformada de Fourier (IV-TF).

Para a aquisição dos espectros de ressonância magnética nuclear, aproximadamente 10 mg de cada comprimido pulverizado ou uma unidade de papel

mata-borrão foram misturados a 1 mL de clorofórmio deuterado ou metanol deuterado, conforme a melhor solubilidade da amostra. Em seguida, a solução foi submetida à agitação por 1 minuto. Após esse procedimento, o sobrenadante foi transferido para um tubo de RMN de 5 mm.

3.3.2 CG-EM

As análises de CG-EM foram realizadas utilizando um cromatógrafo gasoso (Agilent Technologies, modelo 7890A) acoplado ao detector de massas quadrupolo (Agilent, modelo 5975C Inert XL). Para separação cromatográfica, utilizou-se uma coluna capilar HP-5-MS MS (30 m × 0,25 mm × 0,25 mm de espessura de filme, Agilent J&W GC, EUA), com hélio como gás de arraste, a um fluxo constante de 2 mL/min. As amostras (1 µL) foram injetadas a 280 °C no modo sem divisão (splitless) por meio de um amostrador automático (CTC PALL). A temperatura inicial do forno (100 °C) foi mantida por 1 minuto, seguida de um aumento de 15 °C/min até 300 °C, mantendo-se por 5,5 min. O tempo total de execução foi de 17,9 minutos. A temperatura da linha de transferência foi ajustada a 300 °C e o atraso do solvente de 1,5 min. Entre cada amostra analisada, foi inserida uma amostra branca, contendo apenas o solvente metanol utilizado para o preparo das amostras, a fim garantir a ausência de contaminação cruzada. O detector de massas operou em ionização eletrônica a 70,0 eV, no modo de varredura completa (m/z 30-550). Os espectros de massas foram comparados com as bibliotecas NIST 1.4 MS e SWGDRUG MS 3.7.

3.3.3 IV-TF

As análises de infravermelho com transformada de Fourier foram realizadas com um espectrofotômetro Bruker Alpha II, utilizando a técnica de reflectância total atenuada (ATR) com cristal de diamante. O equipamento foi ajustado para realizar 32 varreduras da amostra, 32 varreduras de background, no modo transmitância, cobrindo a faixa espectral de 4000 a 650 cm⁻¹ com resolução 4 cm⁻¹. O cristal foi limpo, entre as amostras, com álcool isopropílico, sendo a descontaminação confirmada por teste de leitura de fundo de espectro a cada análise. O software OPUS 6.5 foi utilizado para a aquisição dos espectros, os quais foram comparados com a biblioteca SWGDRUG IR 3.1.

3.3.4 RMN

Os espectros de RMN unidimensionais (^1H e ^{13}C) e bidimensionais (COSY, HSQC e HMBC) foram adquiridos à 25 °C em um espectrômetro Bruker Avance III, pertencente à Universidade Federal do Paraná, operando a 14,1 Tesla (observando os núcleos de ^1H e ^{13}C a 600 MHz e 150 MHz, respectivamente), equipado com uma criossonda de nitrogênio Prodigy (TCI) de 5 mm com detecção inversa e gradiente no eixo z. Os deslocamentos químicos foram referenciados em relação ao tetrametilsilano (TMS, δ 0,0).

3.3.5 Processamento dos dados

As informações coletadas foram registradas em um banco de dados desenvolvido em planilha no software Excel® (Microsoft). A cada amostra foi atribuído um número de identificação para fins dessa pesquisa, apenas os pesquisadores da Polícia Científica do Paraná tinham acesso a real identificação da amostra. Inicialmente, os dados foram compilados em uma planilha contendo: o número de identificação da amostra, o local de apreensão, o ano da requisição pericial, o tipo de amostra (papel mata-borrão ou comprimido), a substância química principal, demais compostos químicos identificados e as técnicas analíticas utilizadas (CG-EM, IV e RMN). Essa planilha foi utilizada para a determinação das relações geográficas entre as requisições periciais e a natureza química das amostras. As principais informações foram posteriormente sintetizadas em tabelas menores para fornecer perspectivas estatísticas que subsidiassem a maioria dos gráficos, figuras e tabelas apresentados neste trabalho, por meio dos softwares Excel® (Microsoft) e OriginPro® (OriginLab). As análises estatísticas foram realizadas no software RStudio®, por meio da aplicação da ANOVA não paramétrica de Kruskal-Wallis, do teste de comparações múltiplas de Dunn, do teste de Mann-Whitney e da regressão binomial negativa. Considerou-se como estatisticamente significativa a diferença entre os grupos quando o valor de p foi $\leq 0,05$.

3.3.6 Elaboração da Biblioteca Integrada

Foram elaboradas bibliotecas espectrais para as técnicas de espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (IV) e espectrometria de massas. Para a

IV, foram construídas duas bibliotecas contendo os espectros obtidos por meio do equipamento Bruker Alpha II: uma compatível com o software OPUS e outra com o software KnowItAll IR Solutions. Enquanto a biblioteca de espectros de massas foi desenvolvida no software NIST Mass Spectral Search Program, com base nos dados obtidos por CG-EM.

3.4 ANÁLISE DE INTERAÇÃO DE NSP COM HSA

3.4.1 Seleção de amostras para o estudo de interação ligante/proteína

A escolha das amostras a serem avaliadas as interações ligante/proteína foi baseada nos resultados das análises anteriores, usando como critério de escolha a prevalência da substância e quantidade recuperada durante a recristalização. As amostras foram avaliadas quanto a capacidade de reproduzir espectro NMR- STD. Foram testadas as substâncias ADB-BUTINACA, MDMA, N-ETILPENTILONA, MDA-19, 25E-NBOH, 25B-NBOH e 25I-NBOH. Apenas as substâncias que apresentavam espectro de STD na presença da proteína HSA foram estudadas quanto ao epítipo de constante de dissociação. Ensaio NMR-STD na ausência de proteína também foram conduzidos para descartar a possibilidade de sinal de STD decorrente de agregação de partículas.

3.4.2 Preparo de amostra para análise de NMR-STD

3.4.2.1 Soluções estoque

A solução tampão de fosfato de sódio (PBS) pH 7,2 foi preparada à temperatura ambiente por meio da dissolução de fosfato de sódio dibásico (86,92 mg), fosfato de sódio monobásico (46,48 mg) e cloreto de sódio (58,44 mg) em 1,0 mL de D₂O. A mistura foi mantida sob agitação até a completa dissolução dos sais.

Foram preparadas soluções estoque (400 µL) na concentração de 10 mM em DMSO-d₆ (98%) para as substâncias de baixa solubilidade em água. Para a substâncias solúveis, a solução foi preparada em 400 µL de D₂O, também na concentração de 10 mM. A solução estoque de albumina de soro humano (HSA) foi preparada em D₂O, na concentração de 37,5 µmol/L.

3.4.2.2 Amostras para cálculo da constante de dissociação K_d

Para o cálculo da constante de dissociação, foram realizados experimentos de titulação por NMR-STD, variando-se o excesso de ligante (L) em relação à proteína (P) na razão de 10 a 150 vezes, dependendo do ligante avaliado, conforme apresentado nas TABELAS 2 e 3.

TABELA 2 – CONDIÇÕES UTILIZADAS PARA O EXPERIMENTO DE TITULAÇÃO POR RMN STD PARA A ADB- BUTINACA.

Excesso de ligante [L]/ [P]	[P] (μM)	[L] (mM)
10	5	0,050
20	5	0,100
30	5	0,150
40	5	0,200
50	5	0,250
55	5	0,275
80	5	0,400
100	5	0,500
150	5	0,750

TABELA 3 - CONDIÇÕES UTILIZADAS PARA O EXPERIMENTO DE TITULAÇÃO POR RMN STD PARA OS COMPOSTOS MDMA E N-ETILPENTILONA.

Excesso de ligante [L]/ [P]	[P] (μM)	[L] (mM)
20	20	0,500
30	20	0,750
40	20	1,000
50	20	1,250
80	20	2,000
100	20	2,500

3.4.2.3 Amostras de análise triagem STD e mapeamento de epítopo de cada ligante

Todas as amostras foram preparadas em tubos de RMN de 5 mm, com volume final de 500 μ L, utilizando uma mistura de solventes composta por D₂O (99,9%) e DMSO-d na proporção de 95:5, à qual foram adicionados 50 mM de tampão PBS (pH 7,2). Os experimentos de triagem e mapeamento de epítomos foram conduzidos com uma razão molar ligante/proteína ([L]/[P]) de 50:1, empregando-se 20 μ M da proteína albumina sérica humana (HSA). Especificamente para o estudo da interação entre a ADB-BUTINACA e a HSA, foi utilizada uma concentração de 5 μ M da proteína.

3.4.3 Aquisição dos espectros de NMR- STD

O experimento de NMR- STD foi adquirido utilizando a sequência de pulsos de supressão de água da biblioteca Bruker, stdiffesgp.3. Inicialmente, foi realizada a otimização da frequência de excitação do espectro (*on-resonance*) para cada ligante, dessa forma avaliou-se as seguintes frequências de excitação 96 Hz (0,16 ppm), 300 (0,5 ppm), 1440 (2,4 ppm), 2400Hz (4 ppm), 3900Hz (6,5 ppm). O bloqueio de spin (d29) foi ajustado para 25 ms. A irradiação fora da faixa de frequência (*off-resonance*) foi realizada em 68440 Hz (114 ppm), fora da janela espectral, onde não há sinais da proteína nem dos ligantes (drogas avaliadas). A saturação seletiva dos hidrogênios da proteína foi realizada por uma sequência de pulsos gaussianos, cada um com duração de 50 ms e separados por um intervalo de 1 ms. O tempo de relaxamento (d1) foi de 4 s, o número de transientes (NS) foi de 256 e a janela espectral foi de 9000 Hz (15 ppm). Além disso, nos experimentos de titulação e de mapeamento do epítopo, o tempo de saturação (d20) foi variado em 0,5; 0,75; 1,0; 2,0 e 3,5 s para cada razão [L]/[P]. Todos os espectros de RMN de STD foram obtidos a 25 °C.

3.4.4 Determinação do epítopo de ligação entre ligante e proteína

As condições de aquisição dos espectros de RMN STD para o mapeamento do epítopo dos foram idênticas às anteriormente descritas. Sendo fixada a frequência de excitação do espectro (*on-resonance*) em 300 (0,5 ppm) para o composto ADB-BUTINACA e 2400Hz (4 ppm) para os compostos MDMA e N-etilpentilona. O mapeamento do epítopo do ligante, normalmente, é realizado com base na amplificação da magnetização do sinal que é traduzida pelo fator de amplificação de

inicial STD (A_{STD0}). O hidrogênio com o maior A_{STD0} foi atribuído 100%, sendo os restantes normalizados em relação a este. Para todas as moléculas utilizou para o cálculo uma contração intermediária, a proporção $[L]/[P]$ 50:1 para o MDMA e N-etilpentilona e 30:1 para ADB- BUTINACA.

3.4.5 Determinação da constante de dissociação (K_d)

A concentração da proteína e a das drogas estão descritas na TABELA 2 e 3 e condições de aquisição dos espectros de RMN STD foram descritas no item 3.4.3. Os ligantes foram titulados na amostra de proteína a partir de soluções estoque concentradas para minimizar os efeitos de diluição. A metodologia de determinação da constante de dissociação K_d foi determinada a partir do protocolo de determinação fator de amplificação de STD (A_{STD}) descrito por Angulo *et al.* (2010). Desse modo, em experimentos de titulação espectroscópica de RMN de STD considera-se que, em uma determinada concentração de ligante, a intensidade (η_{STD}) de um hidrogênio específico é diretamente proporcional à fração de ligante ligado. O fator de amplificação STD (A_{STD}), como o produto de η_{STD} pelo excesso de ligante, torna η_{STD} dependente da fração de proteína ligada conforme equação (1). Assim, plotar os valores de A_{STD} em relação ao aumento de $[L]$ resulta em uma curva dose-resposta. As isotermas de ligação foram construídas a partir das inclinações dos fatores de amplificação de STD iniciais (A_{STD0}) calculados em cada concentração de ligante durante a titulação. Cada valor de A_{STD0} foi obtido ajustando a evolução de A_{STD} com o tempo de saturação. Os valores de A_{STD0} foram então plotados em função da concentração de ligante, e a isoterma resultante das inclinações iniciais foi matematicamente ajustada a uma equação de Langmuir para obter a constante de dissociação (K_d). Dessa forma, valores precisos de K_d podem ser obtidos.

3.4.6 Determinação do sítio de ligação da ADB-BUTINACA ao HSA.

As condições de aquisição dos espectros de NMR-STD foram idênticas às anteriormente descritas. Os experimentos foram utilizados concentrações fixas de 5 μ M de proteína HSA e de 0,15mM de ADB-BUTINACA, variando apenas a proporção dos marcadores: varfarina (sítio I), diazepam (sítio II) e lidocaína (sítio III). As razões molares de ADB-BUTINACA e dos marcadores foram de 1:1 e 1:1,8.

3.4.7 Caracterização do espalhamento dinâmico de luz (DLS)

As medições de espalhamento dinâmico de luz (DLS) foram realizadas em um equipamento DynaPro NanoStar (Wyatt Technology), com ângulo de detecção (θ) de 90°. As determinações do raio hidrodinâmico da interação HSA e ADB-BUTINACA foram conduzidas a 25 °C, em triplicata. O experimento utilizou as mesmas concentrações empregadas na titulação por RMN. Adicionalmente, foram realizadas medições da proteína na ausência de ligante, bem como da mistura contendo apenas água, tampão PBS 50 mM e 5% de DMSO.

3.4.8 *Docking* molecular

A simulações de acoplamento molecular foram conduzidas a 298 K utilizando o software AutoDock Vina (v1.1.2), executado em ambiente Linux. O modelo tridimensional da albumina sérica humana (HSA) foi obtido a partir do Protein Data Bank (PDB ID: 1H9Z), enquanto a estrutura do ligante ADB-BUTINACA foi extraída da base PubChem e posteriormente otimizada por teoria do funcional da densidade (DFT).

A otimização da geometria foi realizada com o software ORCA, empregando o funcional B3LYP com correção de dispersão D3 e o conjunto de base def2-TZVP. Para assegurar que a estrutura corresponde a um mínimo local, foram conduzidos cálculos de frequências vibracionais. Em seguida, efetuou-se nova otimização considerando efeitos de solvatação implícita (modelo SMD em água), mantendo-se o mesmo nível teórico.

O preparo da macromolécula envolveu a remoção de moléculas de água não estruturais e a conversão para o formato PDBQT com auxílio das ferramentas Meeko e Open Babel. As regiões ativas da HSA selecionadas para o *docking molecular* corresponderam aos sítios I, II e III, descritos na literatura como locais clássicos de ligação de fármacos (Sudlow I e II), além de um terceiro sítio alostérico.

As caixas de busca foram definidas a partir das coordenadas centrais dos resíduos predominantes de cada sítio. Para cada região, foram geradas múltiplas poses de acoplamento, sendo priorizadas aquelas com menor energia livre de ligação estimada.

A análise estrutural das interações proteína-ligante foi realizada no UCSF Chimera, com identificação de interações e contatos relevantes com os resíduos da cavidade. As poses mais favoráveis energeticamente foram selecionadas para discussão, contribuindo para a elucidação do modo de ligação preferencial da ADB-BUTINACA à HSA.

4 APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS

4.1 PERFIL DAS NSP NO ESTADO DO PARANÁ

4.1.1 Identificação química dos selos e comprimidos de ecstasy

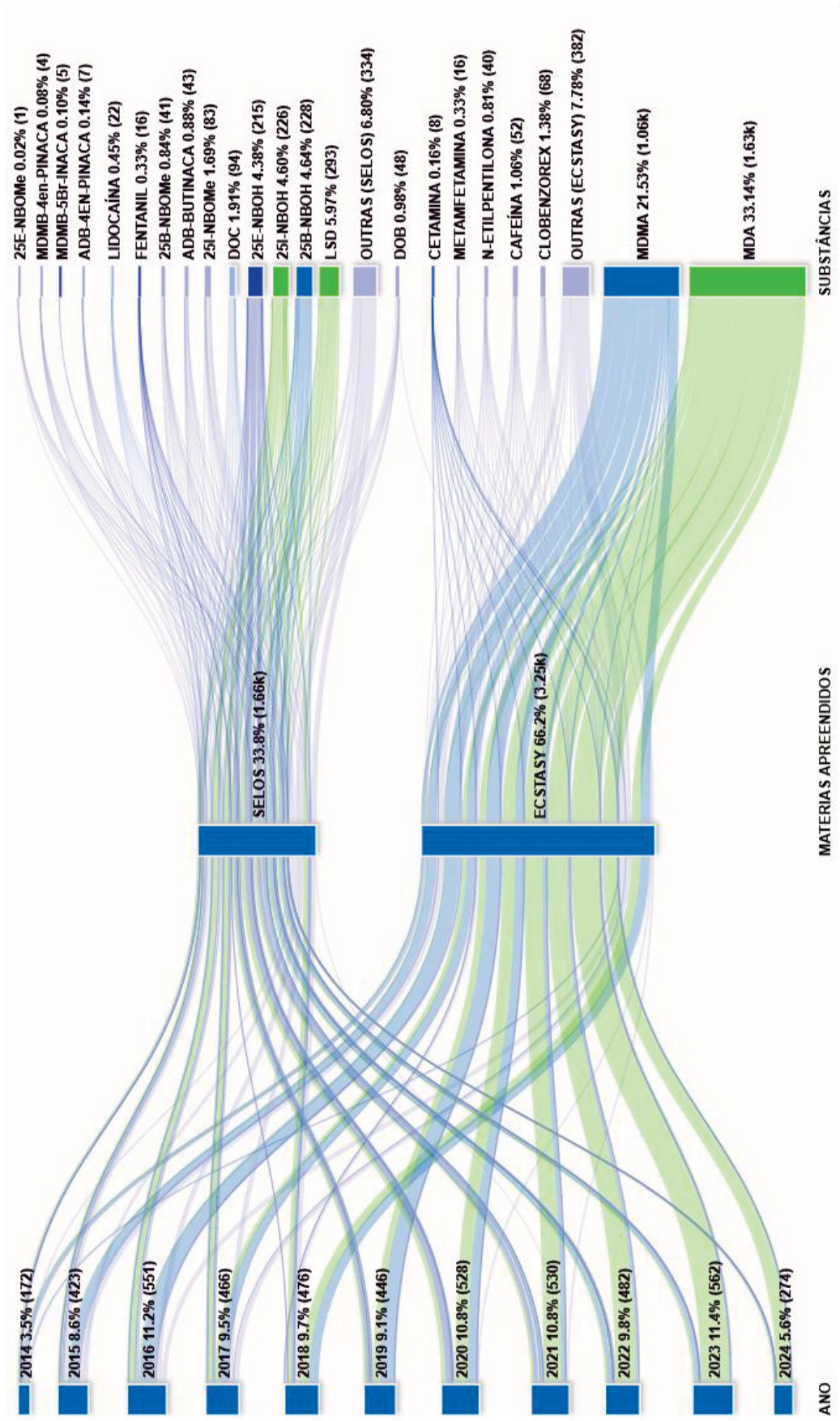
A identificação de novas substâncias psicoativas ainda representa um desafio não só no Brasil, mas também em diversos outros países. Nesse contexto, o desenvolvimento de estudos voltados à caracterização e à avaliação do perfil toxicológico dessas substâncias torna-se urgente, uma vez que seu consumo acarreta sérias consequências para os sistemas de saúde e justiça. Assim, o presente trabalho reuniu informações espectrais de NSP identificadas em amostras periciadas pela Polícia Científica do Paraná (PCP), por meio das técnicas de Ressonância Magnética Nuclear (RMN), espectroscopia no infravermelho (IV) e cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG-EM), seguindo os parâmetros estabelecidos pelo SWGDRUG (SWGDRUG, 2024).

No período de 2014 a 2024, a Polícia Científica do Paraná avaliou 4.911 amostras de apreensões cadastradas como selos ou ecstasy, sendo identificadas 66 diferentes substâncias nesses materiais (ANEXO 1), das quais 53 foram consideradas NSP. Todas as amostras foram contabilizadas para esse estudo, nenhum resultado foi excluído. Destaca-se que, para esse trabalho, uma vez que um composto foi classificado como NSP, esta classificação se manteve por todo o estudo, independente das atualizações das listas de controle de entorpecentes nacional ou internacional.

Os dados revelaram um maior número de apreensões de comprimidos de ecstasy ($n = 3.256$), em relação ao número de apreensões de papel mata-borrão, os selos, ($n = 1.656$) (Figura 18). Todavia, a matriz de selo apresentou maior diversidade de substâncias químicas identificadas quando comparada com os comprimidos de ecstasy, incluindo 32 NSP diferentes identificadas em selos e 21 NSP em comprimidos de ecstasy (ANEXO 1).

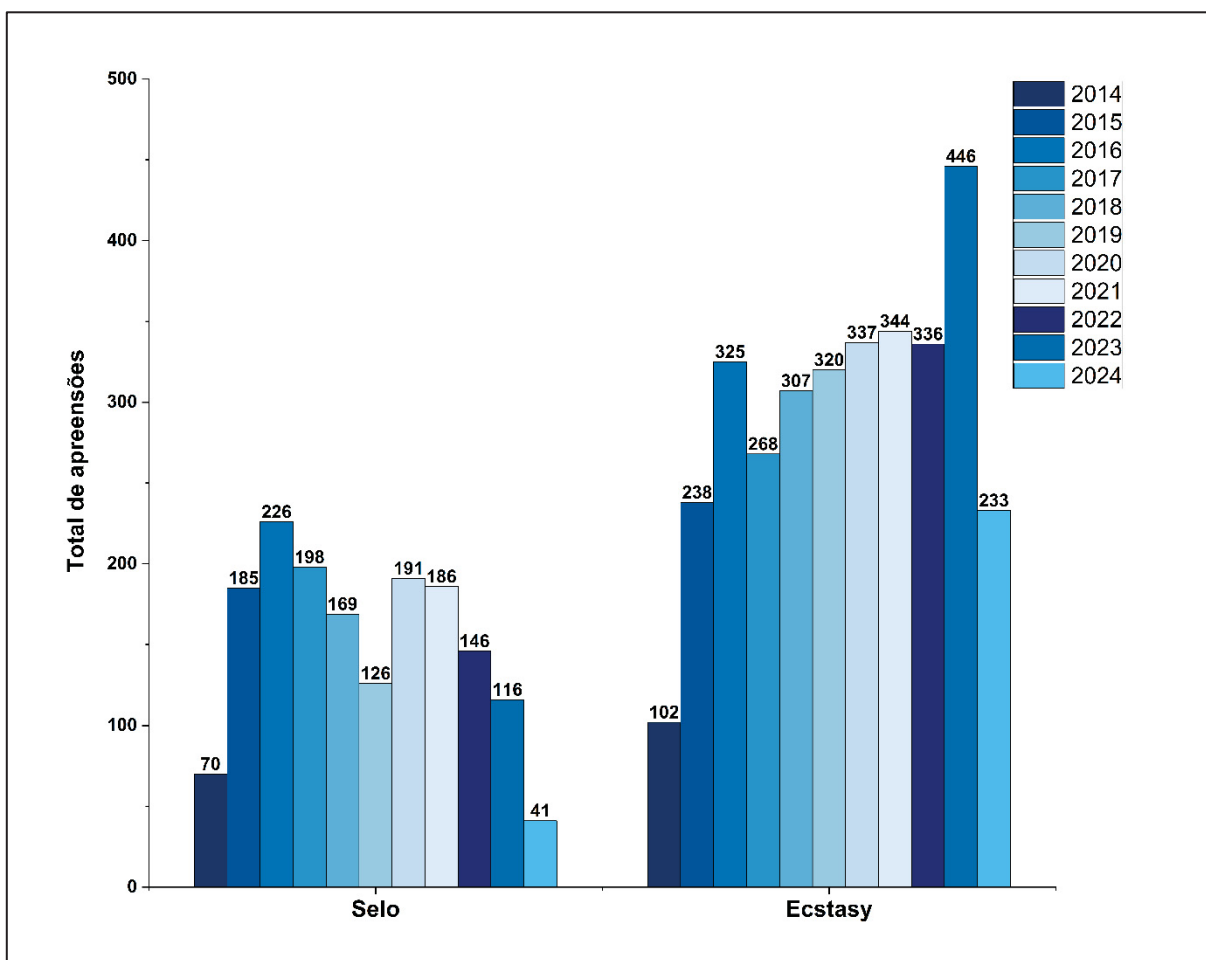
Conforme pode ser observado nas Figura 19, o número de materiais apreendido variou ao longo do tempo para ambas as amostras, destaca-se que o ano

FIGURA 18 - Distribuição anual das principais substâncias identificadas em amostras de selos e comprimidos de ecstasy analisadas no estado do Paraná (Brasil) no período de 2014 a 2024.



com maior número de amostras encaminhadas para análise pericial de selos foi em 2016 ($n = 226$), enquanto para comprimidos de ecstasy foi em 2023 ($n = 446$). Essa informação corroborada pela análise de regressão binominal negativa, em observou uma tendência de aumento de apreensões de ecstasy de 28,0% ao ano ($\beta = 0,25$ e p -valor $< 0,001$) e uma tendência redução de 3,9% ao ano nas apreensões de selo, conforme TABELA 4.

FIGURA 19- COMPARAÇÃO DO MATERIAL TOTAL APREENDIDO (NÚMERO ABSOLUTO) DE SELOS COM COMPRIMIDOS DE ECSTASY NO ESTADO DO PARANÁ (BRASIL) NO PERÍODO DE 2014 A 2024.



Uma nítida alteração no perfil químico das substâncias identificadas foi observada nos materiais analisados. No recorte temporal abordado pelo trabalho, observou-se que as substâncias mais recorrentes nos selos foram as NSP (FIGURA 20). O composto com maior número de identificações variou ao longo dos anos, apesar de sempre pertencerem à classe das substâncias com efeito estimulante do sistema nervoso central derivadas da feniletilamina (TABELA 5). Exceto nos anos de

2014 e 2015, quando as moléculas mais identificadas foram, respectivamente, DOB (n = 48) e 25I-NBOMe (n = 72) (FIGURA 18 e TABELA 5), em todos os demais anos as fenetilaminas da série NBOH foram as mais recorrentes. Quando observada a ocorrência de identificação da substância clássica LSD, esta foi identificada em apenas 1,3% (n = 1) das amostras em 2014, apresentando uma tendência anual de aumento estimada em 12,6% ($\beta = 0,25$; $p < 0,05$), atingindo 46,3% (n = 19) das amostras em 2024 (FIGURA 21 e TABELA 4). Apesar disso, 2024 registrou o menor número absoluto de apreensões de selos em comparação aos anos anteriores (FIGURA 19).

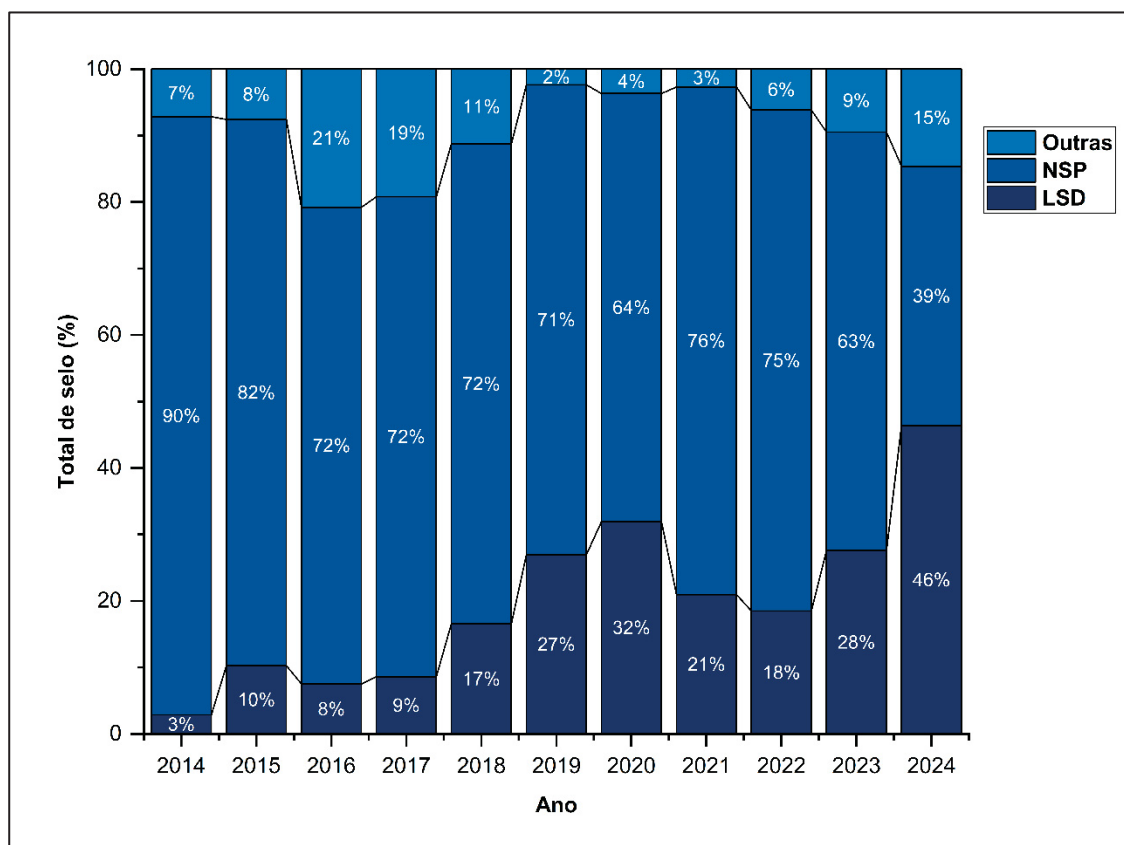
TABELA 4 - MODELO DE REGRESSÃO BINOMIAL NEGATIVA AJUSTADA PARA AVALIAR A TAXA DE OCORRÊNCIA DE DROGAS NO PERÍODO DE 2014 A 2024.

Ecstasy (2014-2024)				
	Coeficiente (β)	Taxa (RR)	p-valor	Interpretação
Ano	0,25	1,28	<0,001	Aumento de 28,5% ao ano
MDMA	-0,2418	0,785	<0,001	Diminuição de 21,5% por ano
MDA	0,3882	1,474	<0,001	Aumento de 47,5% ao ano
NSP	-0,7639	0,466	<0,001	Diminuição de 53,5% ao ano
Outras	-0,546	0,95	0,0679	Sem diferenças estatísticas
Selos (2014-2024)				
Ano	-0,0402	0,976	<0,001	Diminuição de 3,94% ao ano
LSD	0,1187	1,126	<0,05	Aumento de 12,6% ao ano
NSP	-0,0769	-	0,0782	Sem diferenças estatísticas
Outras	-0,472	0,863	<0,05	Diminuição 13,7% ao ano

Segundo a *European Union Drugs Agency* (EUDA), o número de apreensões de LSD na Europa dobrou entre 2010 e 2017, totalizando cerca de 1.700 ocorrências registradas em 2017 (EMCDDA, 2017; Tusiewicz *et al.*, 2024). Em 2023, esse número aumentou ainda mais, aproximando-se de 2.000 apreensões (EMCDDA, 2025). No contexto brasileiro, um estudo retrospectivo realizado em 2020 sobre o perfil químico de substâncias identificadas em selos apreendidos no estado de Santa Catarina, demonstrou comportamentos semelhantes. Em 2011, todas as amostras de selos analisadas apresentaram LSD; porém, em 2014, o índice de detecção caiu para menos de 1%. Nos anos subsequentes, houve um aumento gradual nas identificações dessa substância, até alcançar o patamar de 17% das amostras em 2017 (De Souza Boff *et al.*, 2020). Esse padrão de oscilação, seguido de retomada no aumento das identificações, foi semelhante ao observado em nosso estudo para o estado do Paraná, pois o ano de 2014 foi o período de menor identificação desse alucinógeno, apresentando um aumento nos anos posteriores. Essa tendência de elevação nas detecções de LSD em amostras de selos, a partir de 2014, também foi observada em

outros estados brasileiros, como Rio de Janeiro e Minas Gerais (Machado *et al.*, 2020; Meira *et al.*, 2021). Cabe ressaltar que, apesar da flutuação no número de selos em que foram detectados LSD ao longo da última década, essa substância foi detectada em todos os anos em apreensões de selos realizadas no estado do Paraná, destacando a sua persistência no mercado ilícito regional.

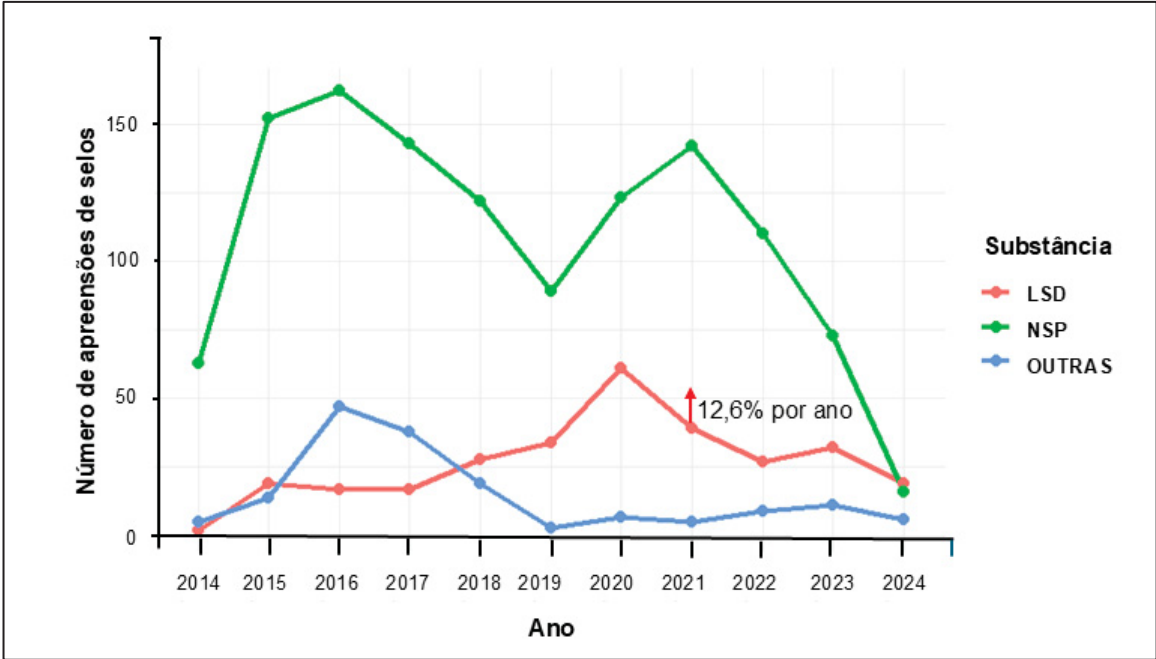
FIGURA 20 - FREQUÊNCIA ANUAL DE SUBSTÂNCIAS EM AMOSTRAS DE SELOS NO PERÍODO DE 2014 A 2024.



LEGENDA: A região inferior do gráfico representa a porcentagem de amostras com identificação de LSD*. A região intermediária do gráfico mostra a presença de NSP. A região superior do gráfico representa outras substâncias identificadas*. Aplicação do teste ANOVA não paramétrico de Kruskal-Wallis e do teste de comparações múltiplas de Dunn (*valor de $p < 0,05$).

Quanto ao perfil químico dos comprimidos de ecstasy, este apresentou uma mudança progressiva nos últimos 10 anos, conforme observado na FIGURA 22. Até o ano de 2019, a substância mais identificada nessas amostras era o MDMA, um derivado anfetamínico considerado o principal composto associado ao ecstasy. Todavia, a partir de 2020, foi observada uma mudança nesse cenário, sendo a substância MDA a que apresentou maior ocorrência (54%) entre as amostras de ecstasy apreendidas pela polícia estadual, acompanhada de uma tendência de aumento de 47,5% ao ano ($\beta = 0,3881$; $p < 0,001$) (FIGURA 23).

FIGURA 21 - TENDÊNCIAS DE APREENSÕES DE SELOS DE 2014 A 2024.



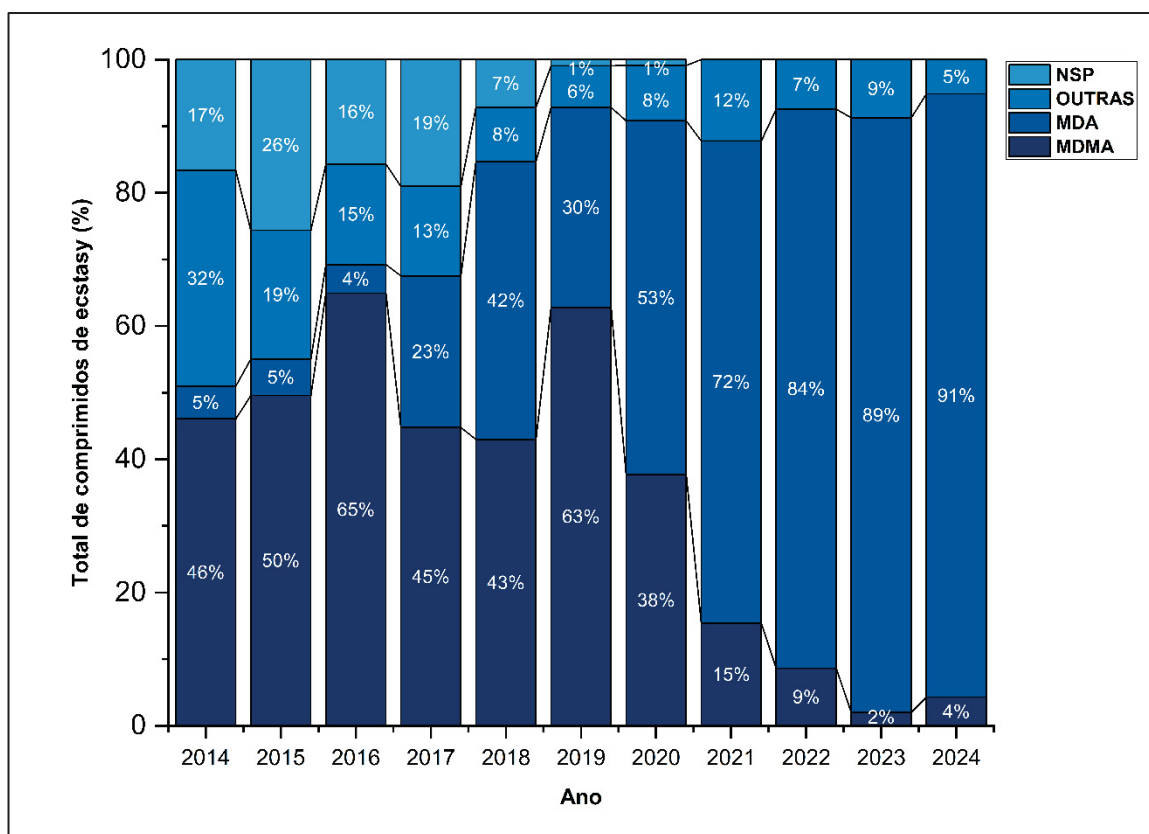
LEGENDA: LSD (vermelho); NSP (verde) e outros (azul). Modelo de regressão binomial negativa aplicado, valor de $p < 0,05$.

TABELA 5-RELAÇÃO DE NSP MAIS FREQUENTES POR ANO, NO PERÍODO DE 2014 A 2020, EM FREQUÊNCIA PERCENTUAL.

SELOS 2014-2024			
ANO	NSP mais frequentes		LSD
	NSP	Quantitativo (%)	(%)
2014	DOB	33,8	1,3
2015	25I-NBOMe	25,4	10,3
2016	25I-NBOH	26,9	7,5
2017	25I-NBOH	32,3	8,5
2018	25I-NBOH	20,1	16,5
2019	25E-NBOH	40,3	26,3
2020	25E-NBOH	43,8	31,4
2021	25E-NBOH	36,5	20,9
2022	25B-NBOH	32,5	16,1
2023	25B-NBOH	45,9	27,3
2024	25B-NBOH	12,2	46,3

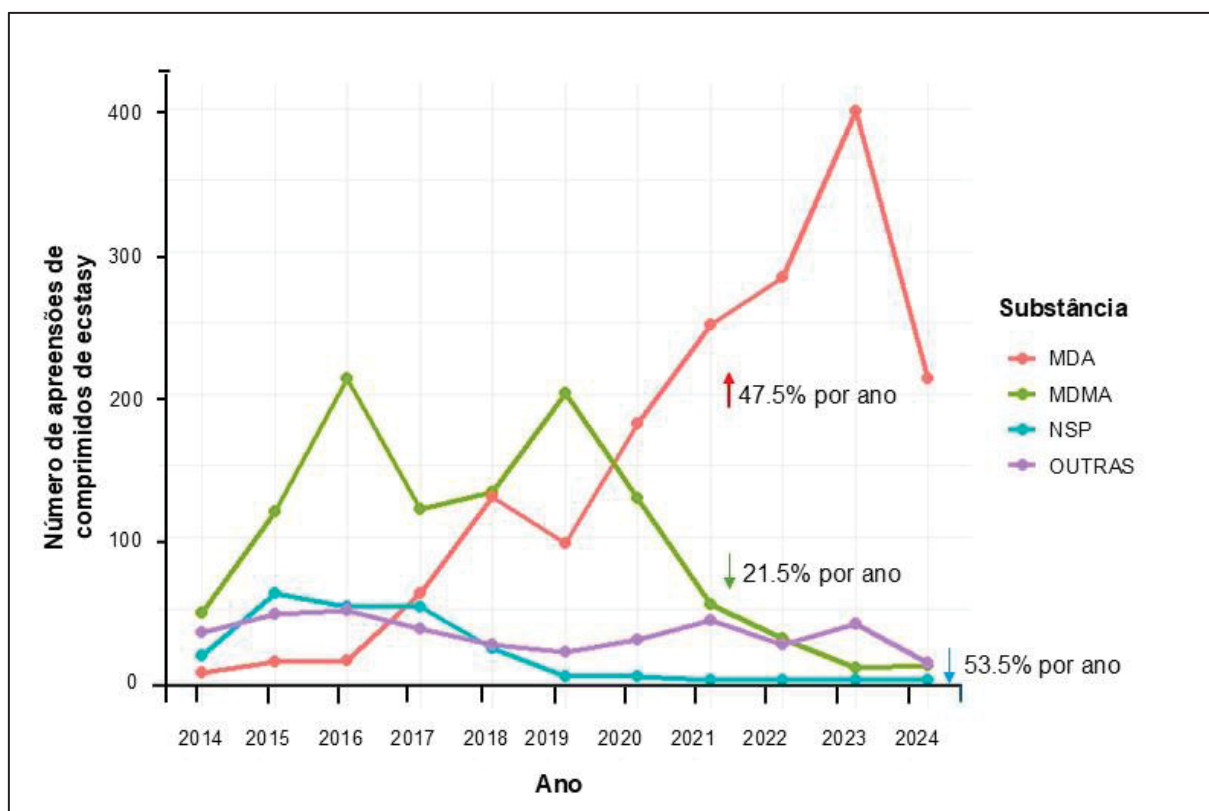
No ano de 2024, o MDA foi identificado em 91% das amostras de ecstasy apreendidas e o MDMA foi identificado em apenas 4% dessas amostras analisadas. Paralelamente, a análise do gráfico da FIGURA 23 revela uma tendência de redução da presença de NSP em comprimidos de ecstasy até a sua completa ausência nessas matrizes desde 2021, com uma taxa anual de redução de 53,5% ($\beta = -0,7639$; $p < 0,001$). Ainda, uma nítida tendência de redução da presença de NSP em comprimidos de ecstasy até a sua completa ausência nessas matrizes desde 2021 é apontada, com uma taxa anual de redução de 53,5% ($\beta = -0,7639$; $p < 0,001$).

FIGURA 22 - FREQUÊNCIA ANUAL DE NOVAS SUBSTÂNCIAS EM AMOSTRAS DE N COMPRIMIDOS DE ECSTASY O PERÍODO DE 2014 A 2024.



LEGENDA: A região inferior do gráfico representa a porcentagem de amostras com identificação de MDMA*. A primeira região do gráfico, de baixo para cima, representa a porcentagem de MDA*. Na segunda região do gráfico, de baixo para cima, a porcentagem representa outras substâncias identificadas. A região superior do gráfico representa NSP*. Aplicação do teste ANOVA não paramétrico de Kruskal-Wallis e teste de comparações múltiplas de Dunn (*valor de $p < 0,05$).

Figura 23 – TENDÊNCIAS NAS CRISES DE ECSTASY DE 2014 A 2024



LEGENDA: (vermelho); MDA (verde); NSP (azul) e outros (roxo). Modelo de regressão binomial negativa aplicado, valor de $p < 0,05$.

A partir dos dados demonstrados no trabalho, depreende-se uma redução gradual na identificação de LSD em selos, bem como o predomínio de MDA nas amostras de comprimidos de ecstasy, a partir de 2020, substituindo o MDMA como principal composto psicoativo nessa matriz. Paralelamente, verificou-se uma redução no número de identificações de NSP encontrado nessas apreensões. A ocorrência simultânea desses fenômenos sugere a possível deslocamento das NSP, anteriormente presentes nessas amostras, em favor de substâncias de uso consolidado, como LSD e MDA, o que pode estar associado a mudanças regulatórias ou de disponibilidade dos precursores químicos necessários à síntese dessas novas substâncias, porém essa hipótese demanda uma investigação mais aprofundada.

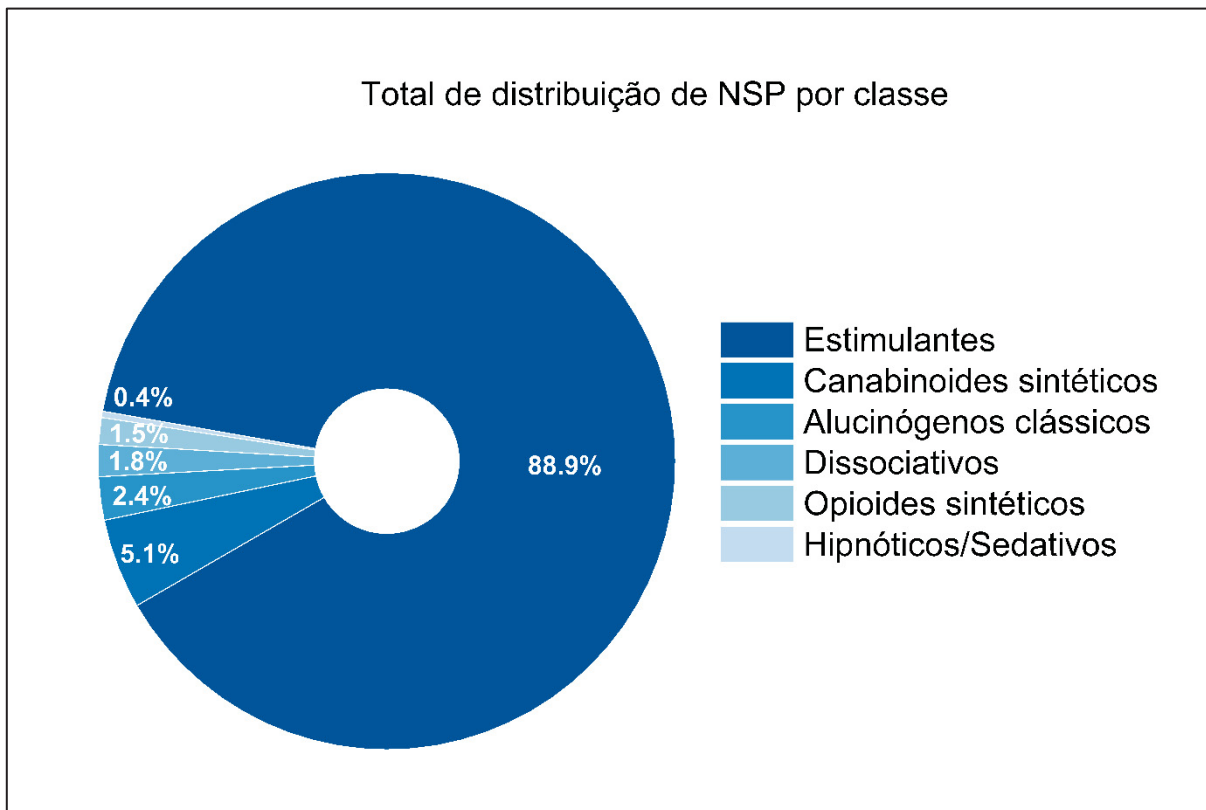
As medidas de controle sanitário não são os únicos parâmetros que influenciam o mercado de drogas, a facilidade de acesso e o perfil de preferências do mercado consumidor também podem influenciar (Bowden-Jones; Abdulrahim, 2020; Reuter; Pardo, 2017). As drogas como o MDMA, apesar de sujeita a controle internacional, continuam sendo uma das principais drogas disponíveis em comprimidos de ecstasy.

Uma análise química do esgoto de Nova York após festivais, durante a epidemia de Covid-19, apontou que o MDMA e MDA foram as substâncias mais consumidas depois da cocaína (Rousis *et al.*, 2023). Na Austrália, averiguou que, entre 2000 e 2019, em 65,6% dos óbitos ocorridos em festivais de música, além do álcool, a vítima também havia consumido MDMA (Santamarina *et al.*, 2024). Ainda, ao avaliar as amostras de ecstasy apreendidas na região Nordeste do Brasil, entre 2014 e 2019, revelou o MDMA como a substância mais frequentemente identificada, presente em 57% das amostras analisadas (Cunha *et al.*, 2023). Esse perfil é coerente com os resultados obtidos no presente estudo para o período de 2014 a 2019. No entanto, a partir de 2020, observou-se uma substituição do MDMA pela MDA como principal substância psicoestimulante nos comprimidos de ecstasy (FIGURA 23). Essa mudança coincide com a descoberta no sul do país, pelas autoridades policiais brasileiras, de laboratórios clandestinos voltados à síntese de MDA a partir do helional e da hidroxilamina (Cormick *et al.*, 2022; Ministério da Justiça e Segurança Pública, 2020, 2021). Destaca-se que, apesar do precursor helional ter sido controlado a partir de 2020, a identificação do MDA intensificou. Por meio apenas deste trabalho não é possível afirmar categoricamente quais os motivos das sazonalidades dessa substância entorpecente, apenas podemos realizar paralelos temporais. Todavia são indicativos para futuros estudos avaliar hábitos populacionais, mudanças legislativas regionais e o impacto da globalização na comercialização de drogas.

A significativa diversidade química presente nas NSP demanda estratégias de classificação que levem em conta tanto a variabilidade estrutural quanto os grupos de efeitos farmacológicos. Neste trabalho, observou-se que, ao longo dos últimos 10 anos, foram identificadas NSP de todos os seis grupos farmacológicos, demonstrando uma grande diversidade de substâncias ilícitas identificadas no estado. Segundo os relatórios da UNODC, EUDA e NPS Discovery, o número de relatos de substâncias novas a serem notificadas aos órgãos regulatórios vem decaindo a cada ano, com, apenas, a tendência de aumento de surgimento de novos opioides sintéticos, como os nitazenos (EMCDDA, 2024; UNODC, 2023). O maior número de moléculas relatadas no mundo pertence à classe das NSP estimulantes, representando cerca de 31% do total de notificações (UNODC, 2024a, 2024b). Este panorama global é coerente com os resultados obtidos neste estudo, em que mais de 80% das amostras

identificadas também pertencem à classe dos estimulantes (FIGURA 24), com especial destaque para as fenetilaminas.

FIGURA 24 - DISTRIBUIÇÃO DE NPS IDENTIFICADOS POR GRUPO DE EFEITO



Desse modo, as substâncias com efeito estimulante foram as principais NSP identificadas nas amostras apreendidas (88%), seguidas dos canabinoides sintéticos (FIGURA 24). Essa informação corrobora os dados da FIGURA 18, já que a principal NSP identificada nos selos foi a substância estimulantes da classe das fenetilaminas, 25I-NBOH (19,3%; n = 320). Em 2019, um estudo, que avaliou os selos apreendidos em Barranquilla e Bogotá (Colômbia), demonstrou que a principal substância identificada nos selos foi a fenetilamina, conhecida como DOB (Mendoza-Valencia et al., 2019). A substância DOB também foi amplamente identificada em selos no Paraná (Brasil) em 2014, mas perdeu espaço para as fenetilaminas da série NBOMe e NBOH, dados igualmente relatados em outras regiões brasileiras (Boff et al., 2020; Machado et al., 2019, 2020; Meira et al., 2021).

Dentre as amostras de comprimidos de ecstasy analisadas no período avaliado, as NSP pertenciam principalmente à classe dos estimulantes do SNC (74%), dissociativas (11%), alucinógenas (11%) e opioides sintéticos (1,5%) conforme apresentado na TABELA 6. Cabe destacar que apenas a substância U-47700 (n = 4) da classe dos opioides sintéticos foi identificada nos comprimidos (TABELA 6).

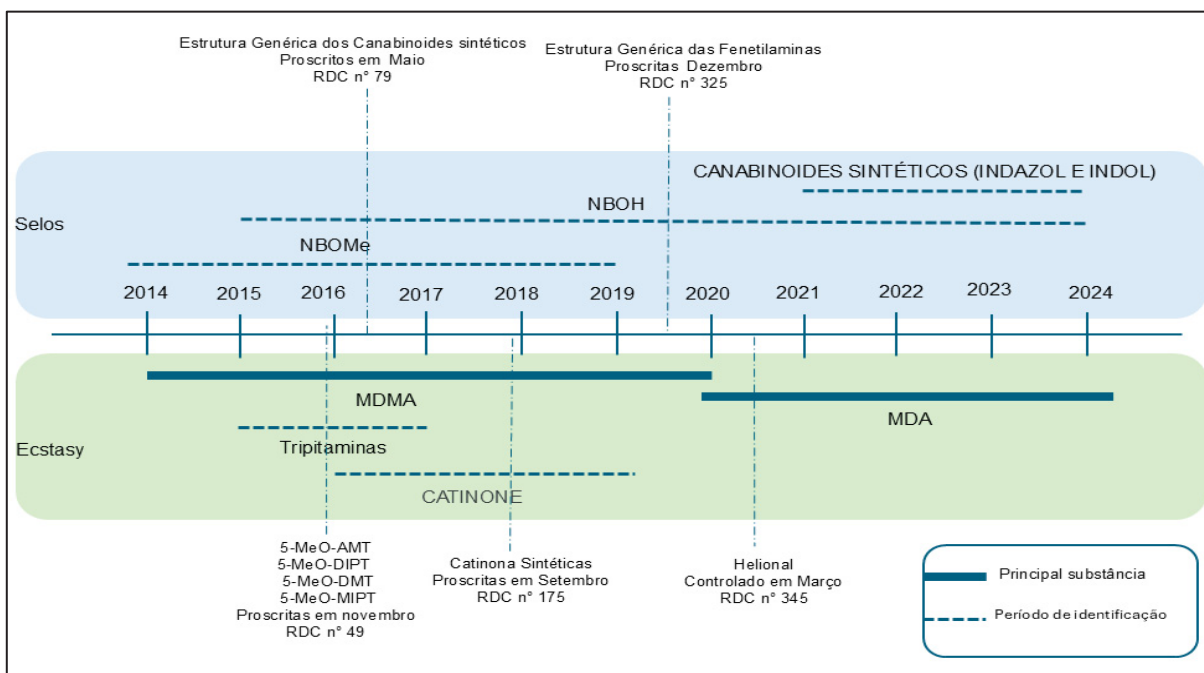
TABELA 6 -DISTRIBUIÇÃO DE NSP POR CLASSE FARMACOLÓGICA

Classe Farmacológica 2014-2024		
Categoria	Quantitativo de NSP (%)	
	Selo	Ecstasy
Estimulantes	88,88	75,96
Canabinoides sintéticos	5,06	0
Opioides sintéticos	1,49	1,44
Hipnóticos/sedativos	0,35	0
Alucinógenos clássicos	2,40	11,05
Dissociativos	1,78	11,53

A dinâmica do surgimento e a prevalência de NSP não é propriamente clara. A diminuição e, em alguns casos, o desaparecimento da droga do mercado ocorreu posteriormente a medidas de controle nacional, como as NBOMes, algumas catinonas e as triptaminas (FIGURA 25). Todavia, essa tendência não foi a mesma para as fenetilaminas da série NBOH. Apesar do controle genérico de fenetilaminas no Brasil desde 2019, essa classe de substância foi a mais incidente identificada em selos em nosso levantamento. Uma possível explicação para esse fenômeno é o fato, das fenetilaminas da série dos NBOHs não serem controladas internacionalmente, pois não se encontram nas listas da Convenção de Viena de 1971 (ONU, 2021). Esta situação pode ser também correlacionada com a substância ADB-BUTINACA, onde observamos que este canabinoide sintético foi o mais identificado em amostras de selos apreendidos no Paraná no período entre 2021 e 2023 (TABELA 7). Embora essa substância já estivesse proscrita pela legislação brasileira desde 2016, seu uso no estado do Paraná foi intensificado nesse período, mesmo com o controle nacional. Contudo, houve uma redução na detecção desse canabinoide sintético a partir de

2024. Essa diminuição ocorre, posteriormente, a ADB-BUTINACA compor o rol de substâncias de controle internacional em 2023. Na Irlanda, um trabalho observou que após a promulgação da legislação de controle de NSP, ocorreu uma redução no uso dessas substâncias por adolescentes (Smyth et al., 2015). Dinâmica semelhante foi observada no Japão, no ano subsequente à implementação de legislações de controle genérico, houve uma redução da identificação de NSP (Silos et al., 2013).

FIGURA 25 – LINHA DO TEMPO DO PERFIL QUÍMICO DAS DROGAS SINTÉTICAS NO ESTADO DO PARANÁ (BRASIL) NO PERÍODO DE 2014 A 2024.



Em julho de 2021, a substância ADB-BUTINACA, comercializadas com o nome popular “K4”, começou a ser identificada em papéis cartonados, fotografias e folhas de papel sulfite oriundas de apreensões de correspondências em presídios. A utilização destes suportes pode estar relacionada com a proibição de visitas à penitenciárias durante a pandemia de COVID, o que limitou a entrada de substâncias entorpecentes por essa via. Apesar do manual sobre “Métodos Recomendados para a Identificação e Análise de Canabinoide Sintético Agonista de Receptores em Materiais Apreendidos” da UNODC (2020) informar que apenas no Brasil foi relatado o uso de canabinoides sintéticos incorporados a papel cartonado, tal prática foi relatada em apreensões na Europa (NORMAN *et al.*, 2020).

TABELA 7 -DISTRIBUIÇÃO DOS CANABINOIDES SINTÉTICOS NO PERÍODO DE 2014 -2024.

SCRAs*	Período de identificação		Quantidade absoluta
	Ano inicial	Ano Final	
FUB-AMB	2016	2019	9
ADB-FUBINACA	2017	2020	6
ADB-BUTINACA	2021	2023	43
MDA-19	2021	2022	3
MDMB-5Br-INACA	2022	2022	5
5F-ADB	2022	2022	1
ADB-4en-PINACA	2023	2024	7
MDMB-4en-PINACA	2024	2024	4
MDMB-BUTINACA	2024	2024	1

LEGENDA: SCRA =*Agonistas sintéticos dos receptores canabinoide ou canabinoides sintéticos

4.1.2 Distribuição geográfica dos selos e comprimidos de ecstasy

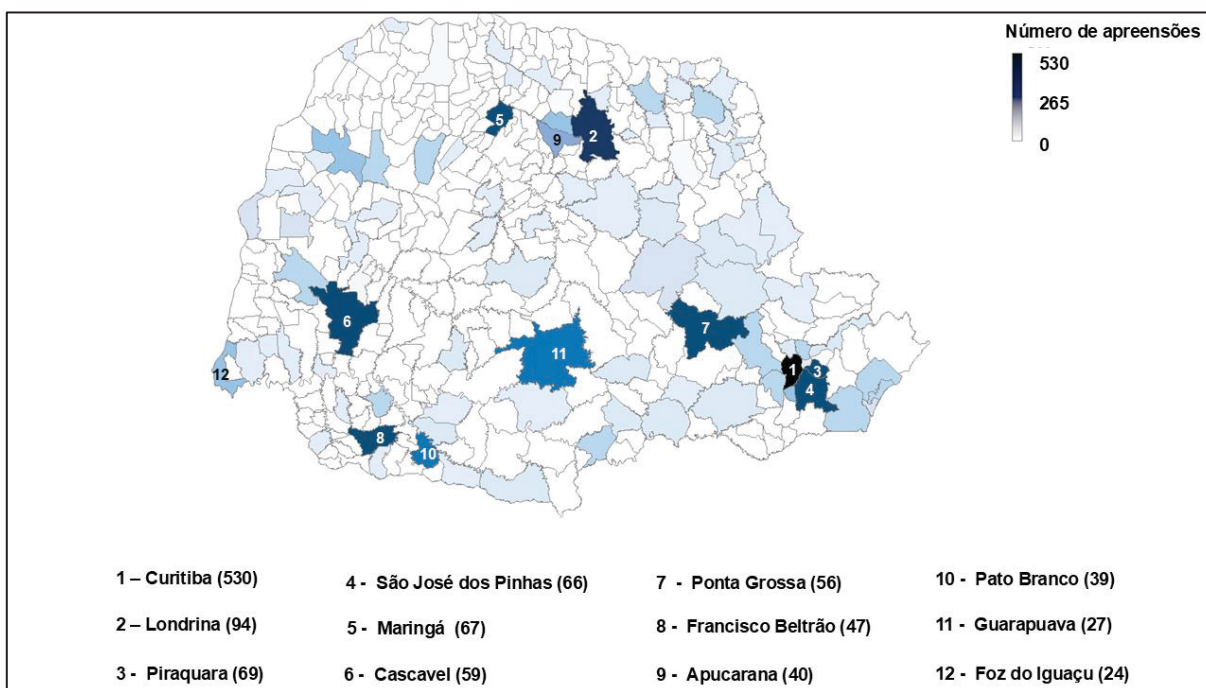
O mapa apresentado na FIGURA 26 apresenta a distribuição geográfica das apreensões de selos encaminhadas para perícia na Polícia Científica. Observa-se que a capital do estado do Paraná, Curitiba (n = 530), apresentou o maior número de apreensões (32%), seguida de Londrina (n = 94), com apenas 5,67% das apreensões. Apesar da ocorrência de ao menos uma apreensão de selo distribuída em 110 cidades diferentes do estado, apenas 11 cidades tiveram mais que 25 apreensões de selos na última década. Destaque para a cidade de Foz do Iguaçu, que apesar de ser região de fronteira com a Argentina e com o Paraguai, apresentou apenas 24 apreensões de selos encaminhadas à perícia no período avaliado.

A FIGURA 27 mostra a distribuição geográfica das amostras de ecstasy encaminhadas analisadas. Entre 2014 e 2024, foram registradas apreensões de ecstasy em um total de 265 municípios do estado do Paraná. Observa-se que a maior concentração dessas apreensões ocorreu na capital, Curitiba, que respondeu por 37% do total de casos, com 1.194 amostras analisadas.

A distribuição das apreensões de drogas sintéticas em mais da metade das cidades do interior do estado do Paraná (Brasil) corrobora a hipótese de facilidades de acesso a esses materiais em um mundo globalizado. As cidades com as maiores populações no estado, foram consequentemente as que tiveram maiores apreensões.

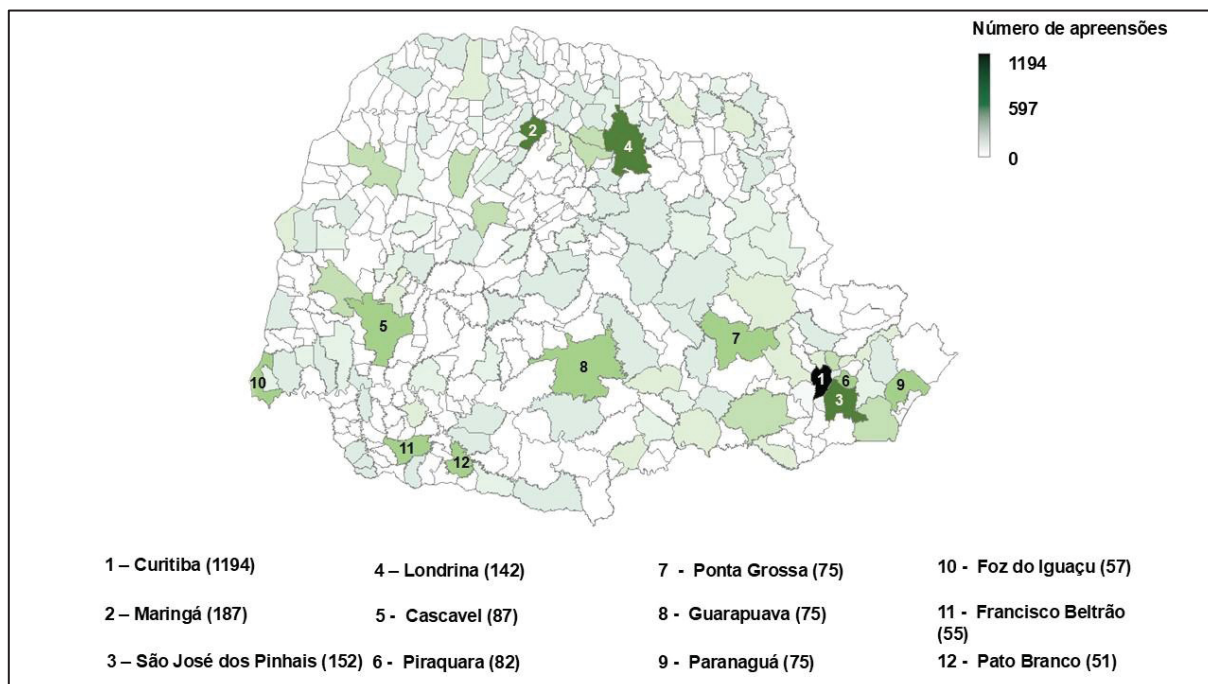
Logicamente, fatores como o maior contingente policial, a presença de centros universitários e as unidades penitenciárias podem ter relação com a proporção de apreensões (Bujalski; Wieczorek; Sierosławski, 2021; Duke, 2020; Duke; MacGregor, 2024). Ainda na FIGURA 28 é possível observar a frequência de distribuição geográfica dos canabinoides sintéticos identificados. Do total das 73 amostras com identificação de canabinoides sintéticos, 74% (n = 58) foram identificadas em cidades em que apresentam unidades prisionais. Em um trabalho de revisão da literatura apontou os canabinoides sintéticos como as NSP mais comuns em ambientes prisionais (Vaccaro *et al.*, 2022), essa classe foi associada 48% das mortes em presídios na Inglaterra por NSP (Duke, 2020), com destaque para o uso principalmente dos canabinoides indazólicos terc-leucinatos (Norman *et al.*, 2020a). Curiosamente, em nosso estudo, também foi observada uma associação estatisticamente significativa entre a presença de canabinoides sintéticos e municípios que abrigam unidades prisionais no estado, o que levanta a hipótese, a ser explorada em estudos futuros, de que essas substâncias possam estar associadas ao consumo pela população carcerária no estado.

FIGURA 26 - MAPA DA DISTRIBUIÇÃO DE SELOS APREENDIDAS NO ESTADO DO PARANÁ (BRASIL).



LEGENDA: Os 12 municípios com maior ocorrência de amostras.

FIGURA 27: MAPA DA DISTRIBUIÇÃO DE ECSTASY APREENDIDAS NO ESTADO DO PARANÁ (BRASIL).

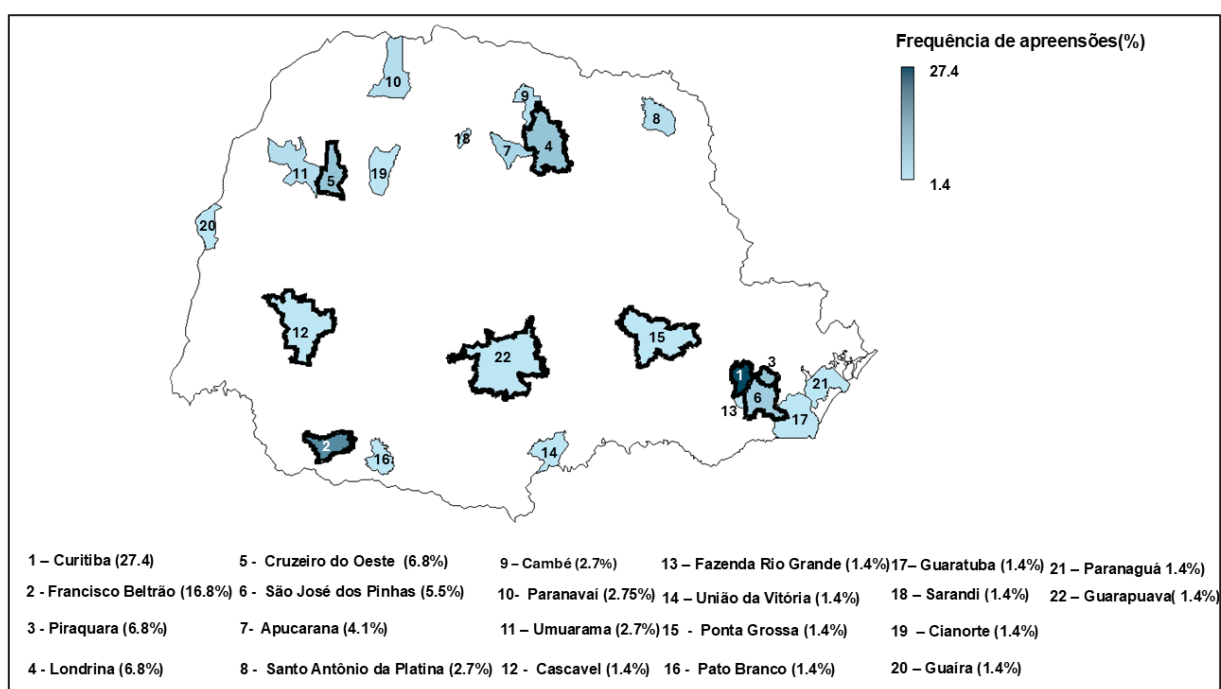


LEGENDA: Os 12 municípios com maior ocorrência de amostras.

Progridindo a respeito do estudo da distribuição das drogas, entende-se que as regiões de fronteira internacional costumam ser locais estratégicos para o tráfico de drogas (Lyra; Lima, 2024), contudo, os dados presentes nesse estudo mostram que a tríplice fronteira localizada na região de Foz do Iguaçu (Brasil, Argentina, Paraguai) apresentou menos apreensões de drogas, quando comparada a cidades consideravelmente menos populosas, como Apucarana (IBGE, 2022). Esse fenômeno pode estar relacionado ao fato de Foz de Iguaçu ser uma das zonas de fronteira que mais recebe investimento no Brasil para o combate de crimes (Lyra; Lima, 2024), tais como o contrabando, o descaminho e o tráfico de drogas. Outro dado interessante é que a capital estadual, Curitiba, foi a cidade registrou o maior número de apreensões. Fatores já abordados, como a densidade demográfica, o contingente policial, e sobretudo, a presença da central nacional de distribuição internacional da empresa pública de Correios e Telégrafos do Brasil podem ter contribuído para esse resultado. Os estudos sobre NSP apontam que a comercialização desses produtos por meio da internet contribuiu para a popularização dessas substâncias em âmbito global (Bujalski; Wieczorek; Sierosławski, 2021; Csák et al., 2020; Peacock *et al.*, 2019; Simão *et al.*, 2022). Portanto, além das rotas terrestres tradicionais, o envio via

correspondências internacionais emerge como um canal cada vez mais relevante para o tráfico de NSP. Dessa forma, considerando os dados apresentados, levantam-se questionamentos se a tríplice fronteira terrestre com Argentina e Paraguai, seria de fato uma das principais rotas de entrada de drogas sintéticas no Brasil ou se talvez, para as NSP, outras vias sejam mais relevantes, como as correspondências internacionais. Porém, cabe destacar que, o fato de uma droga não ter sido apreendida na região de fronteira, não exclui a possibilidade da entrada no país por vias terrestres e posterior apreensão em outras localidades do estado. Entende-se, contudo, a necessidade de condução de estudos mais direcionados para avaliar, de forma sistemática e detalhada, as principais rotas e mecanismos de entrada dessas drogas no Brasil.

FIGURA 28 – MAPA DA DISTRIBUIÇÃO DE AGONISTAS DE RECEPTORES CANABINOIDES SINTÉTICOS APREENDIDOS NO ESTADO DO PARANÁ (BRASIL).



LEGENDA: Os 22 municípios com ocorrência de amostras. Em negrito, estão os municípios que possuem unidades prisionais. A aplicação do teste de Mann-Whitney para comparar o grupo de municípios com unidades prisionais e municípios sem unidades prisionais (valor de $p < 0,02313$) mostrou que, ao nível de 0,05, as duas distribuições são significativamente diferentes.

4.1.3 Biblioteca Integrada de NSP

A Biblioteca Integrada de Substâncias Psicoativas Sintéticas (NSP) foi desenvolvida a partir da caracterização estrutural dos compostos identificados nas

993 requisições periciais pendentes da Polícia Científica do Paraná (PCP). A partir dessa análise, foram elaboradas bibliotecas espectrais específicas para as técnicas de espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (IV) e espectrometria de massas (EM).

Para a espectroscopia IV, foram construídas duas bibliotecas contendo os espectros obtidos por meio do equipamento Bruker Alpha II: uma compatível com o software OPUS e outra com o KnowItAll IR Solutions. Enquanto a biblioteca de espectros de massas foi desenvolvida utilizando o software NIST Mass Spectral Search Program, com base nos dados obtidos por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG-EM). Os espectros obtidos estão organizados e disponíveis na seção de ANEXOS 3 e 4, possibilitando sua futura consulta e utilização como base comparativa em análises forenses.

A primeira substância incluída na biblioteca espectral foi a ADB-BUTINACA, em 2021. Todas as identificações subsequentes dessa substância foram realizadas com base na biblioteca construída, uma vez que ela não constava nas bibliotecas de referência da SWGDRUG. Situação semelhante ocorreu com outras substâncias, como MDA-19, MDMB-BUTINACA, MDMB-5Br-INACA, MDMA-4en-PINACA, ADB-4en-PINACA e 25E-NBOH, além das versões derivatizadas para CG-EM de 25E-NBOH, 25I-NBOH e 25B-NBOH, também ausentes nas bibliotecas comerciais tradicionais.

4.2 AVALIAÇÃO DA INTERAÇÃO LIGANTE/ PROTEÍNA [L]/[P]

A RMN tem se mostrado uma ferramenta poderosa na caracterização de interações entre pequenas moléculas e macromoléculas, fornecendo informações valiosas sobre a função biológica e a otimização da potência de candidatos a fármacos (Meyer; Peters, 2003). Em particular, a técnica de RMN por transferência de saturação (NMR-STD) tem sido amplamente empregada para investigar a ligação de ligantes a receptores em complexos formados. Quando o ligante apresenta dois sinais distintos, indicativos de troca lenta entre os estados livre e ligado, pode ocorrer transferência de saturação entre essas populações (Meyer; Peters, 2003). Dessa forma, inicialmente foi realizada uma triagem das substâncias a serem avaliadas quanto à interação com

a albumina sérica humana (HSA). Os critérios de seleção incluíram a alta frequência de apreensão no estado, a pureza dos compostos e a capacidade de gerar espectros informativos de NMR-STD na presença da HSA. As moléculas 25I-NBOH, 25E-NBOH, 25B-NBOH e MDA-19 foram excluídas do estudo por apresentarem sinais no espectro de NMR-STD mesmo na amostra controle, ou seja, na ausência de HSA. Esse comportamento pode estar relacionado à formação de agregados, possivelmente decorrente da baixa solubilidade dessas substâncias em meio aquoso. Para evitar sinais falso-positivos causados por interações inespecíficas ou agregação de ligantes, estes devem ser solúveis nas condições experimentais. A baixa solubilidade pode levar à precipitação ou formação de micelas, resultando em falsos sinais no espectro de NMR-STD (Antanasijevic; Ramirez; Caffrey, 2014; Di Carluccio et al., 2021). Diante disso, as moléculas selecionadas para a análise de interação com a HSA, por NMR-STD, foram: MDMA, *N*-etilpentilona e ADB-BUTINACA. Enquanto para as demais moléculas não estudadas nesse trabalho, entende-se que novas abordagens de solubilidade ou aplicação de outras metodologias como fluorescência ou ITC podem ser verificadas no futuro.

4.2.1 Caracterização da química dos ligantes

4.2.1.1 MDMA

O MDMA é uma substância sintética com ação estimulante sobre o sistema nervoso central (SNC), comumente conhecida como ecstasy, embora esse termo tenha sido amplamente generalizado para designar uma variedade de outras substâncias (MDMA, MDA, MDE e outras) (Xavier *et al.*, 2008; UNODC, 2016). O MDMA está sujeito a controle internacional e encontra-se listado na Tabela I da Convenção das Nações Unidas sobre Substâncias Psicotrópicas de 1971 (ONU, 2021). Geralmente, é consumido na forma de comprimidos de ecstasy, que costumam apresentar logotipos ou impressões características associadas ao fornecedor (FIGURA 29), embora também possa ser utilizado na forma de pó para inalação (EUDA, 2006).

De acordo com a União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC), a nomenclatura oficial do MDMA é N-metil-1-(3,4-metilenodioxifenil)propan-2-amina, sendo também conhecido como 3,4-metilenodioximetanfetamina. A sigla MDMA

deriva justamente de “metilenodioximetanfetamina” (EUDA, 2006). Essa substância pertence à classe das fenetilaminas substituídas no anel aromático e, assim como a metanfetamina, apresenta dois enantiômeros (R e S) (Figura 30).

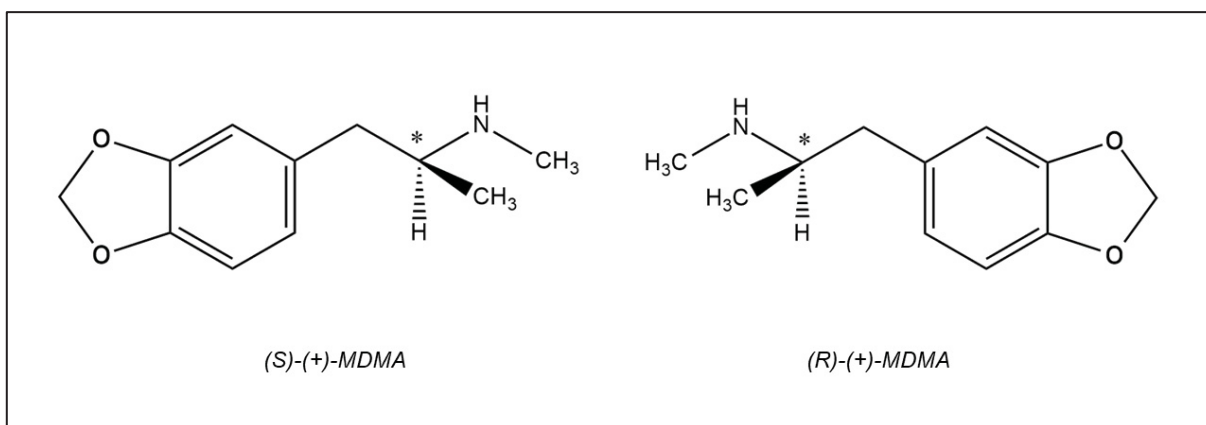
FIGURA 29 – EXEMPLOS DE COMPRIMIDOS DE ECSTASY UTILIZADOS NO ESTUDO.



FONTE: Próprio autor

O cloridrato de MDMA é o sal mais frequentemente identificado, usualmente encontrado como um pó branco ou esbranquiçado, ou ainda na forma de cristais solúveis em água (UNODC, 2006). O MDMA é uma droga básica com um pKa de 9,9, e um massa molecular de 193,25 g/mol. Essas propriedades conferem uma facilidade para difusão na membrana celular, camadas lipídicas e tecidos biológicos com um pH mais ácido que o sangue (Pichini, 2006).

FIGURA 30 – ENANTIÔMEROS DO MDMA.



FONTE: Adaptado de (Pichini, 2006) .

No presente trabalho, o MDMA foi identificado em mais de mil amostras analisadas, correspondendo um percentual de ocorrência de 32,5% de todas as apreensões de comprimidos de ecstasy, no período avaliado. Dentre as amostras

apreendidas encaminhadas a PCP, foi selecionada uma porção de cristais de MDMA para análise de interação com HSA e caracterizada por CG-EM, IV e RMN (FIGURA 31).

FIGURA 31 – CRISTAIS DE MDMA UTILZADOS NOS ENSAIOS DE INTERAÇÃO COM HSA.

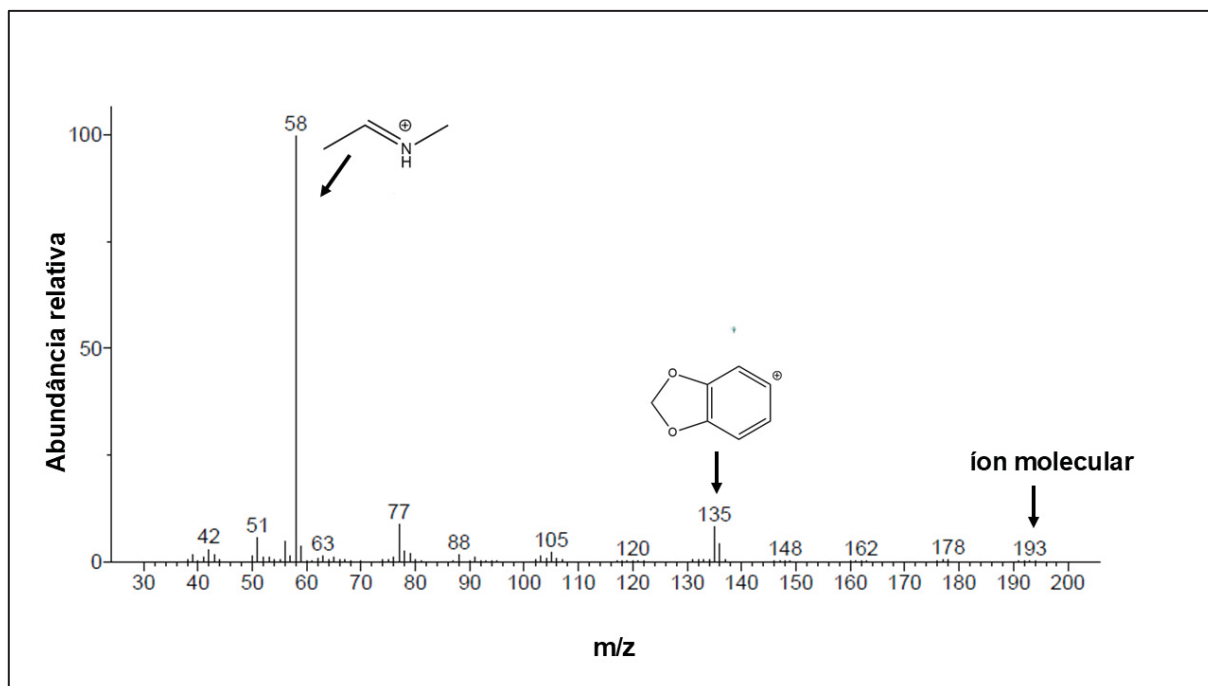


FONTE: Próprio autor.

Através da análise do espectro de massas da amostra de MDMA, obtido por impacto de elétrons (EI) (FIGURA 32), foram observados sinais referentes aos fragmentos que corroboram sua estrutura química. O íon base de m/z 58, correspondente à etilamina protonada ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}_2^+$), foi gerado por clivagem α da cadeia lateral e representa a porção alifática nitrogenada da molécula. Outro fragmento relevante ocorre em m/z 135, atribuído ao cátion 3,4-metilenodioxibenzílico, formado pela ruptura da ligação entre o grupo fenílico e a cadeia lateral, com a retenção da porção aromática. Este cátion é estabilizado por ressonância sendo típico de compostos da classe das metilenodioxi-feniletilaminas (Jalali, A *et al.*, 2016; Abiedalla, Y. 2017).

A presença simultânea desses fragmentos é sugestiva da identidade do MDMA. No entanto, a baixa abundância relativa da maioria dos demais íons, inferiores a 10% em relação ao íon base (m/z 58), pode limitar a elucidação estrutural por espectrometria de massas acoplada à cromatografia gasosa (CG-EM) utilizando a fonte de ionização por impacto de elétrons, sobretudo na ausência de um padrão certificado que permita a confirmação do tempo de retenção cromatográfico. Além disso, outros derivados anfetamínicos, como a metanfetamina, também compartilham o íon base de m/z 58, o que pode comprometer a especificidade da identificação apenas com base nesse fragmento (Wang; Giang, 2003).

FIGURA 32 – ESPECTRO DE MASSAS (IE-EM) DA SUBSTÂNCIA MDMA.



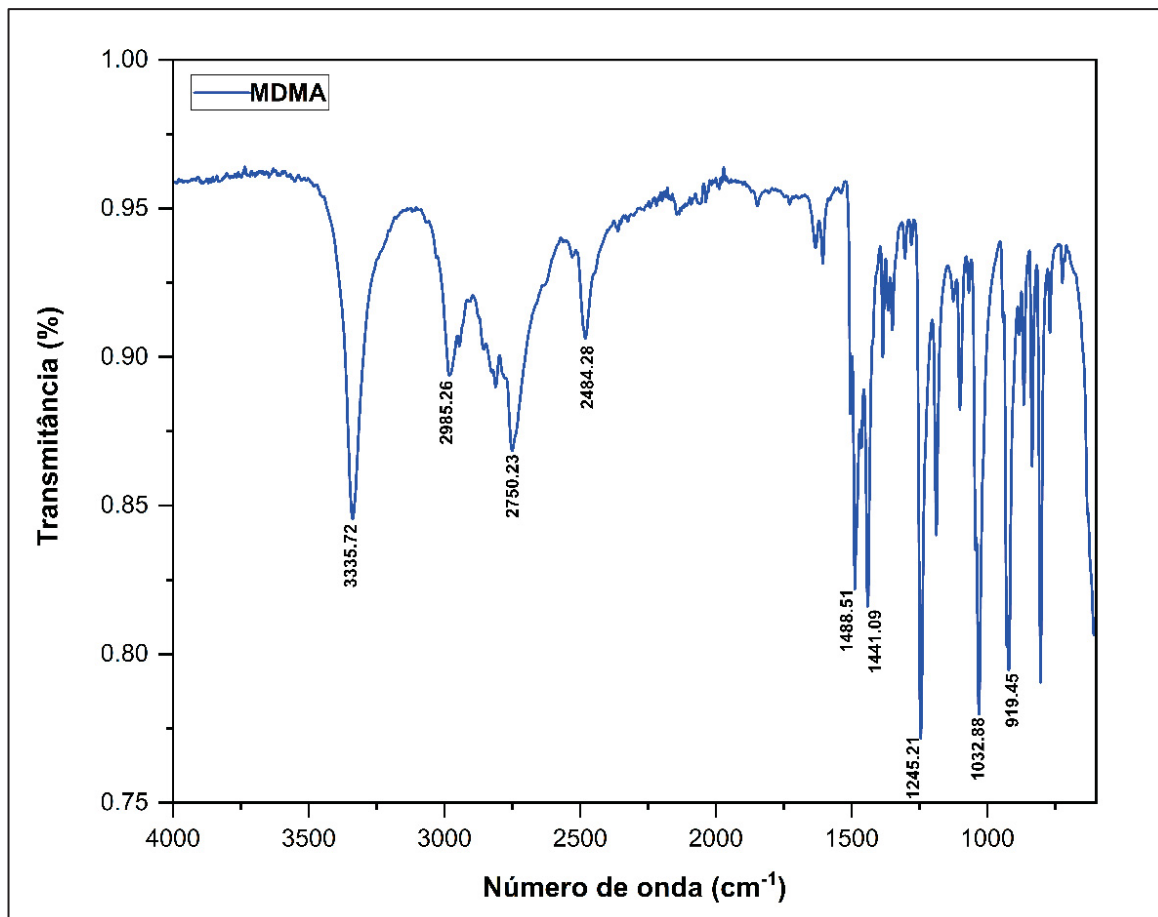
LEGENDA: o íon molecular em destaque (m/z 193 $[M]^{+}$).

O espectro na região do IV da amostra de MDMA foi obtido por meio da aplicação da amostra sólida diretamente sobre o cristal do módulo de reflectância total atenuada (ATR) (FIGURA 33). A análise espectroscópica revelou a presença de bandas características de grupo éter na molécula. Foi possível observar uma banda intensa em 1244 cm^{-1} e outra em 935 cm^{-1} , as quais podem ser correlacionadas aos estiramentos da ligação C–O. Além disso, a banda em 1035 cm^{-1} pode ser atribuída ao estiramento da ligação C–O–C. Outras bandas foram observadas nas regiões entre 1430 e 1500 cm^{-1} , típicas das vibrações do anel aromático, bem como as bandas situadas entre 3000 e 2850 cm^{-1} que estão associadas aos estiramentos das ligações C–H (Pavia, 2018; Silverstein, 2019).

Os espectros de RMN de ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, HSQC e HMBC da amostra de MDMA estão apresentados nas FIGURAS 34 a 37. Os deslocamentos químicos e as atribuições de sinais para o composto analisado são mostrados na TABALA 8. O espectro de RMN de ^1H mostrou a presença de nove sinais distintos. A presença da função éter na molécula, previamente indicada no espectro de IV, pode ser confirmada pelo sinal de H11 em δ 5,98 ppm (s, 2H), que apresentou correlação no mapa de correlação direta HSQC com o carbono em δ 103,8 ppm (conforme mostrado na

TABELA 8). Os deslocamentos químicos observados para hidrogênio e carbono são compatíveis com o grupo metilenodioxi ($-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$).

FIGURA 33 – ESPECTRO DE INFRAVERMELHO DA AMOSTRA DE MDMA.

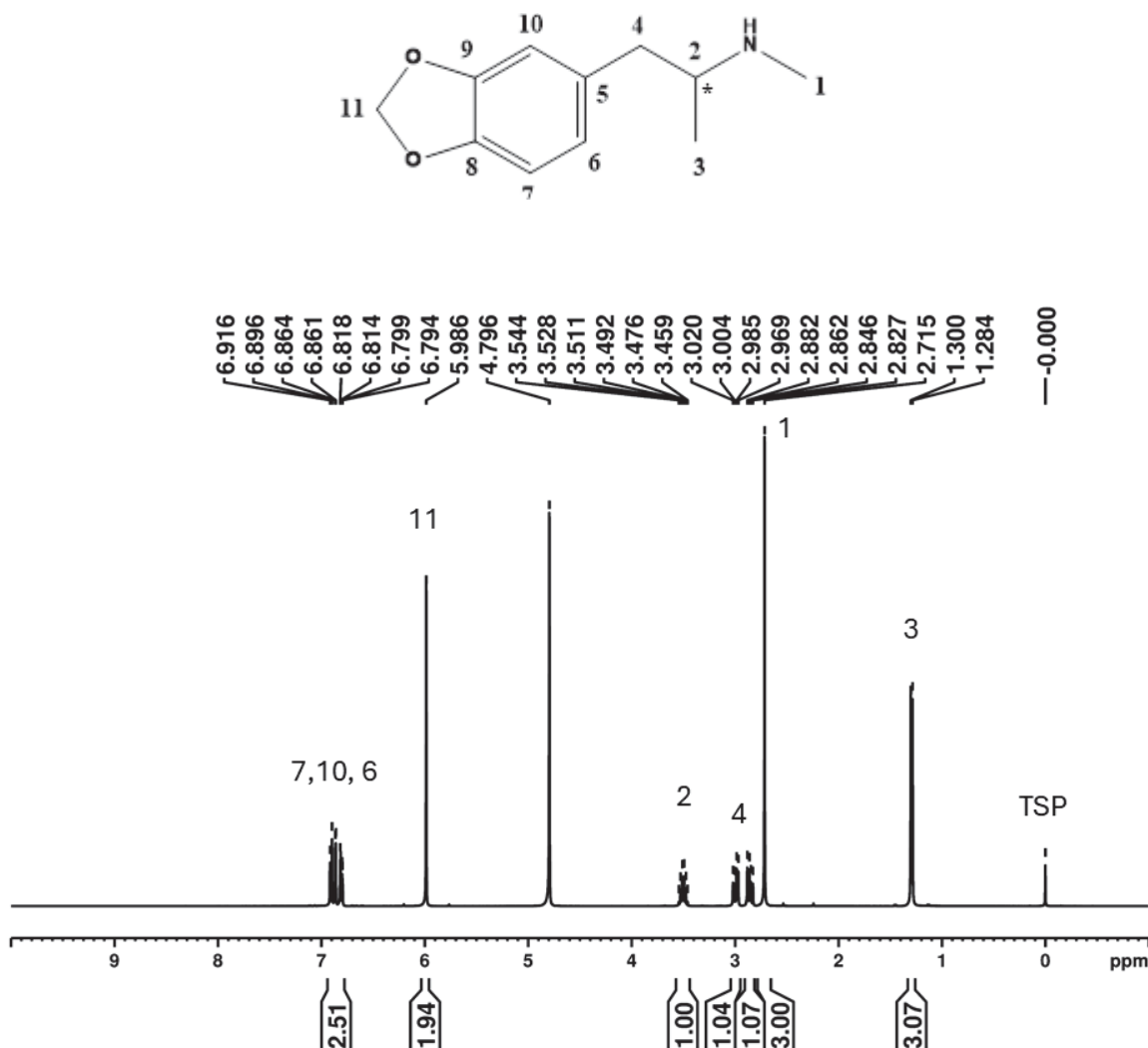


Na região aromática do espectro de RMN de ^1H , identificam-se três sinais em δ 6,90 ppm (d, 1H), δ 6,86 ppm (d, 1H) e δ 6,80 ppm (dd, 1H), relativos aos hidrogênios H7, H10 e H6, respectivamente, os quais são compatíveis com o sistema aromático trissubstituído nos carbonos C5, C8 e C9. Esses dados de deslocamento químico e multiplicidade corroboram a presença do grupo 3,4-metilenodioxibenzênio, na estrutura característica do MDMA.

Uma característica estrutural do MDMA que permite distingui-lo de outras fenetilaminas correlacionadas, como o MDA, é a presença de uma amina secundária. Nesse sentido, o simpleto em δ 2,71 ppm (s, 3H) pode ser atribuído aos hidrogênios do grupo $\text{N}-\text{CH}_3$ (H1), uma vez que apresenta correlação HSQC com o carbono em

δ 32,3 ppm (FIGURA 36), bem como, é possível observar a correlação 3J desse sinal (H1), com o carbono C2 (δ 59,3 ppm) no mapa de correlação a longa distância HMBC (FIGURA 37).

FIGURA 34 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H DO MDMA (600 MHz, 298 K, D_2O).



LEGENDA: A – Estrutura química do MDMA; B – espectro de RMN de ^1H com os deslocamentos químicos e integração.

Além disso, o sinal em δ 3,50 ppm (sexteto, 1H) apresentou correlação direta com o sinal do carbono C2 (δ 59,3 ppm) e correlações a longa distância no mapa de correlação HMBC com os carbonos nas posições C5, C4, C3 e C1. Esses dados

confirmam a presença do grupo metila no nitrogênio, distinguindo o MDMA de análogos como o MDA, que possuem uma amina primária.

A presença de um centro estereogênico na posição 2 da estrutura apresentada na FIGURA 40 resulta em ambientes químicos distintos para os hidrogênios vizinhos (Pavia, 2018). Como consequência, são observados dois duplos dupletos no intervalo de 3,05 a 2,80 ppm, os quais apresentam uma correlação direta no espectro HSQC com o carbono em δ 41,2 ppm. Esses sinais podem ser atribuídos aos hidrogênios diastereotópicos H4a e H4b, conforme descrito na TABELA 8.

FIGURA 35 - ESPECTRO DE $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ DE MDMA EM D_2O A 150 MHZ.

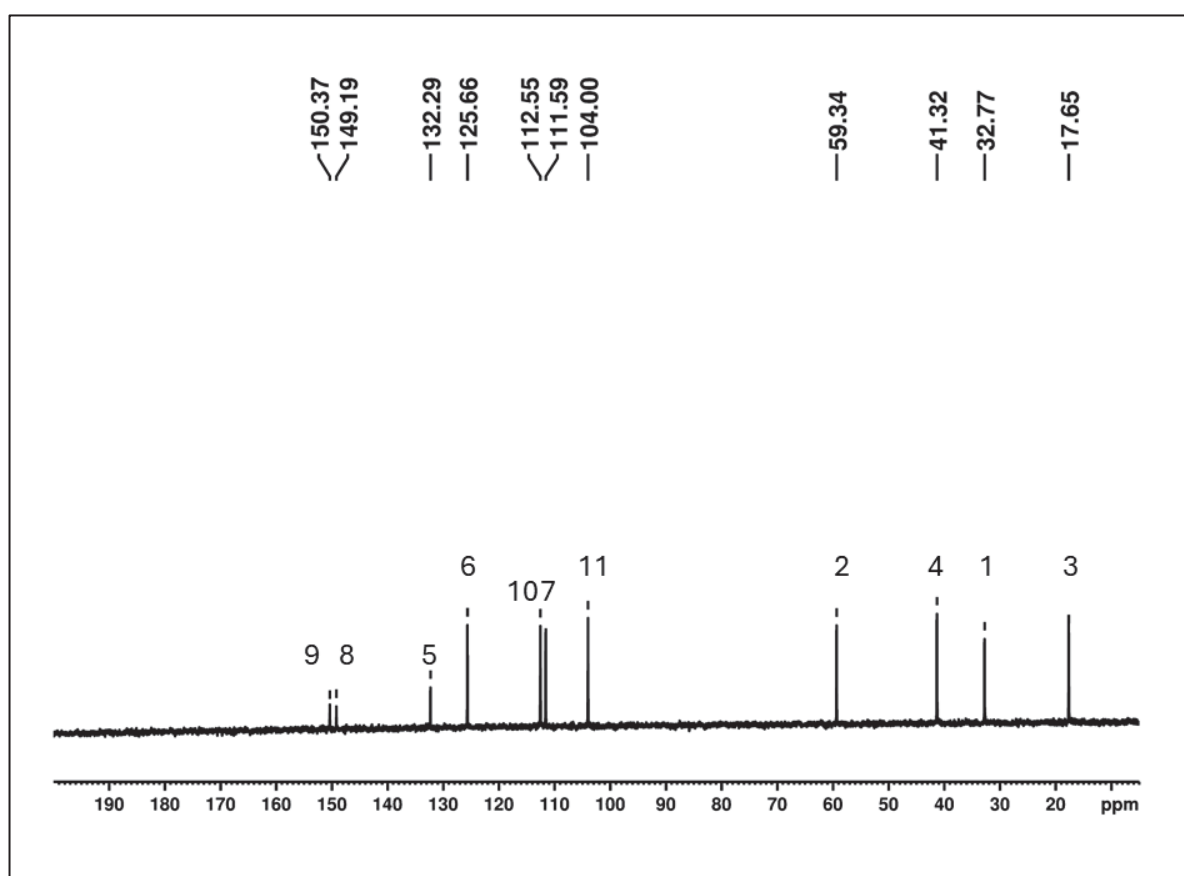


FIGURA 36 - MAPA DE CORRELAÇÃO DIRETA 1H-13C HSQC DO MDMA EM D₂O A 600 (1H) E 150 MHZ (13C), RESPECTIVAMENTE.

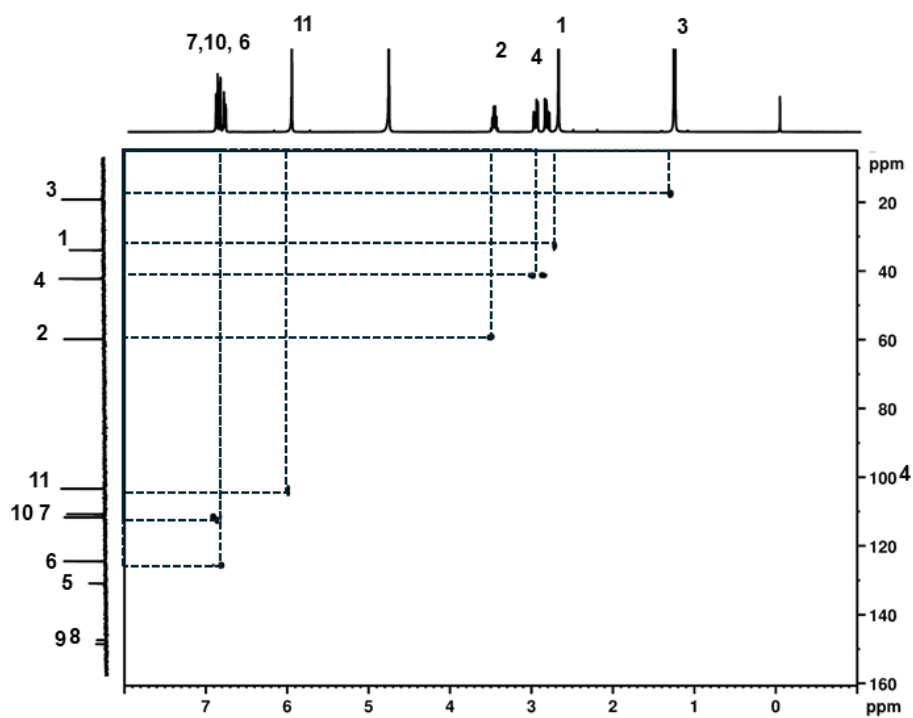


FIGURA 37 - MAPA DE CORRELAÇÃO A LONG DISTÂNCIA 1H-13C HMBC DO MDMA EM D₂O A 600 (1H) E 150 MHZ (13C), RESPECTIVAMENTE.

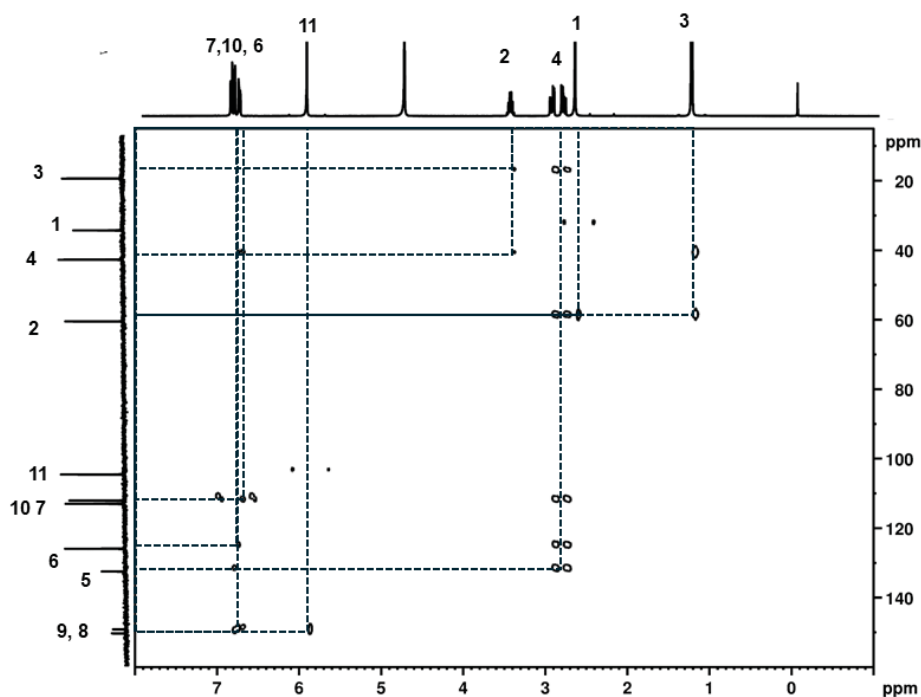


TABELA 8 – DADOS ESPECTRAIS DE RMN DE ^1H E ^{13}C PARA O MDMA EM D_2O (600 MHz, 298 K).

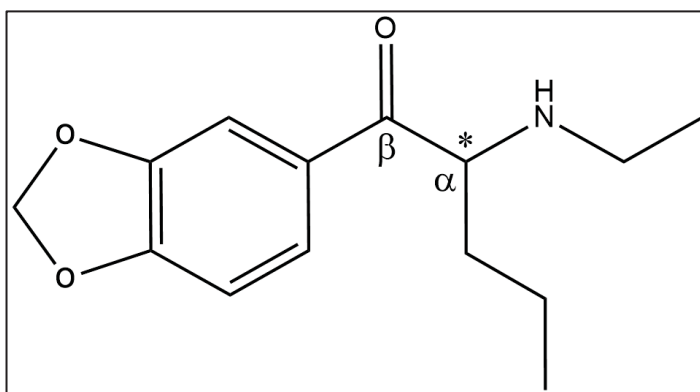
Atribuição	^1H (ppm)	$^1\text{H}/^{13}\text{C}$ - HMBC correlação	$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (ppm)
1	2,71 (s; 3H)	2	32,5
2	3,50 (sexteto; J= 6,4 e 13,4; 1H)	1,3,4,5	59,3*
3	1,29 (d, J= 6,65; 3H)	2,4	17,3
4 _a	2,99 (dd; 1H)	2,5,6,7	41,2
4 _b	2,85 (dd; 1H)	2,5,6,7	41,2
5	-	-	132
6	6,8 (dd; J=7,9 e 1,64; 1H)	4,7,8	125,9
7	6,90 (d; J=7,9; 1H)	5,9	111,2
8	-	-	149,1
9	-	-	150,22
10	6,86 (d; J=1,64; 1H)	4,6,8	112,5
11	5,98 (s; 2H)	8	103,8

4.2.1.2 N-etilpentilona

A N-etilpentilona é uma droga sintética estimulante do sistema nervoso central da classe das catinonas sintéticas. Essa substância se popularizou como um estimulante alternativo a drogas como metanfetamina e cocaína. A N-etilpentilona é conhecida pelo nome comercial de *bk-Ethyl-k*, BK-EPD, Molly, n-etilnorpentilona ou efilona (Costa *et al.*, 2019; Palamar *et al.*, 2016). Essa substância tem sido detectada em produtos comercializados como “ecstasy” ou “MDMA” adulterado, sendo frequentemente associada a intoxicações não fatais e fatais. Os efeitos clínicos incluem euforia, aumento da libido, aumento da sensação tátil e aumento do estado de alerta, mas alguns efeitos podem ser reações graves, como hipertermia, convulsões, arritmia, alucinações e até morte (Ikeji *et al.*, 2018; Zawadzki; Nowak; Szpot, 2020). A N-etilpentilona está sob controle internacional e foi incluída em 2020 na listada na Tabela II da Convenção das Nações Unidas sobre Substâncias Psicotrópicas de 1971 (ONU, 2021).

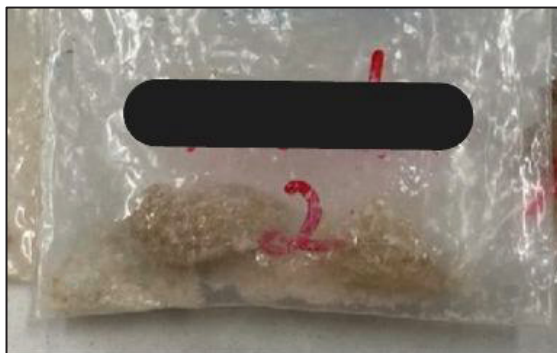
A *N*-etilpentilona, designada quimicamente como 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(etilamino)pentan-1-ona, possui fórmula molecular $C_{14}H_{19}NO_3$ (FIGURA 38). Trata-se de uma catinona sintética cuja estrutura deriva do esqueleto da β -fenetilamina, apresentando um grupo carbonila na posição β em relação ao grupo amino, uma cadeia alquílica (*n*-propil) na posição α , um anel aromático substituído por um grupo 3,4-metilenodioxila e uma substituição etila no nitrogênio (Costa et al., 2019b; Palamar et al., 2016). Essas modificações estruturais conferem propriedades psicoativas e potencial de interação com transportadores monoaminérgicos, características típicas dessa classe de compostos (Costa et al., 2019; Espinosa-Velasco et al., 2022; Ikeji et al., 2018; Palamar et al., 2016; Zawadzki; Nowak; Szpot, 2020).

FIGURA 38 – ESTRUTURA QUÍMICA DA SUBSTÂNCIA *N*-ETILPENTILONA.



Entre 2014 e 2024, a *N*-etilpentilona foi identificada em 40 amostras de comprimidos apreendidos como ecstasy no estado do Paraná. Embora a sua ocorrência tenha sido menor frequência em comparação ao MDMA e ao MDA, essa substância destacou-se como a catinona sintética mais prevalente nesse tipo de matriz durante o período analisado, correspondendo a 41% das catinonas sintéticas identificadas ($n = 99$). Para aprofundar a caracterização estrutural e investigar a interação com a HSA, uma amostra de cristais contendo *N*-etilpentilona (FIGURA 39), proveniente das apreensões encaminhadas à PCP, foi selecionada e submetida às técnicas de CG-EM, IV e RMN.

FIGURA 39 - CRISTAIS DE N-ETILPENTILONA UTILZADOS NOS ENSAIOS DE INTERAÇÃO COM HSA.



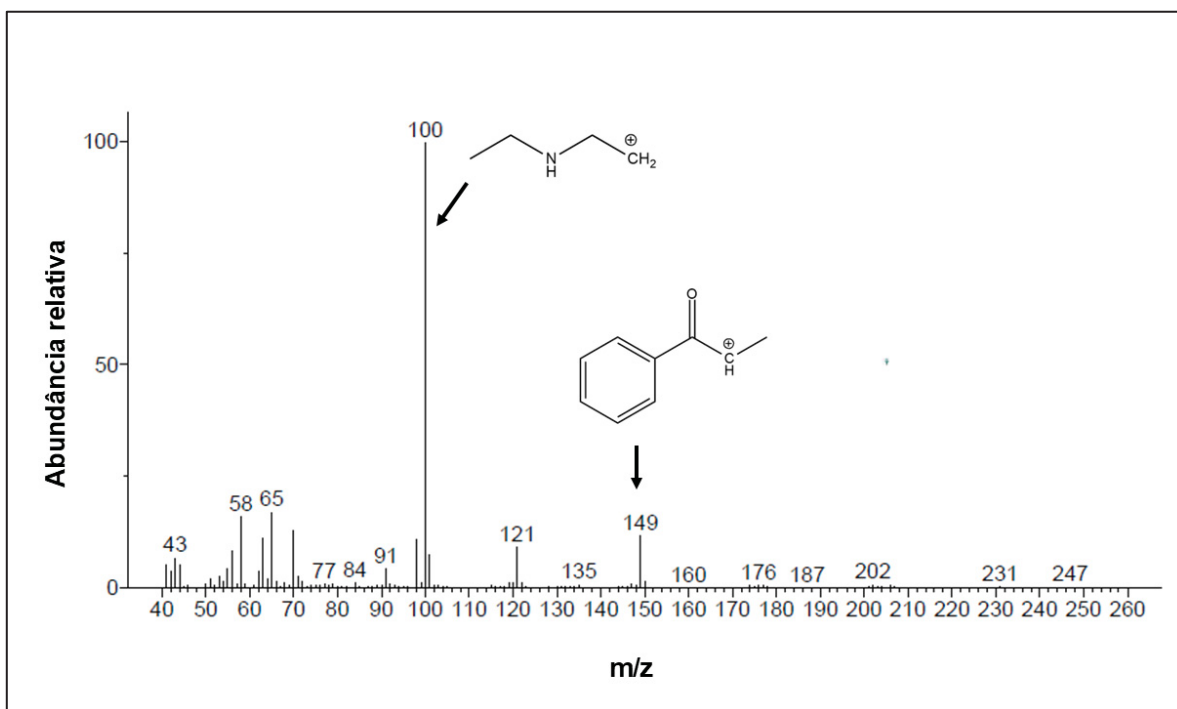
A FIGURA 40 exibe o espectro de massas da *N*-etilpentilona. Um dos fragmentos mais intensos (íon base) é observado em m/z 100, atribuído à porção nitrogenada da cadeia lateral, composta pelo grupo *N*-etil-2-aminoetila ($\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--NH--CH}_2\text{--CH}_2^+$). Esse fragmento é formado por clivagem da ligação entre o carbono α (adjacente à carbonila) e o carbono β da cadeia lateral (Namera et al., 2013).

O fragmento complementar a essa clivagem, retendo a parte aromática da molécula, é observado em m/z 149. Este íon representa a porção que compreende o anel 3,4-metilenodioxibenzeno, a carbonila e o carbono α substituído com grupo metil, formando o cátion $\text{Ar--C(=O) --CH(CH}_3\text{)}^+$. A formação desse fragmento é típica de compostos do tipo β -ceto-fenetilamina com substituição aromática, sendo estabilizado por ressonância (Lopes et al., 2023; Nuñez-Montero et al., 2023).

A presença simultânea dos fragmentos m/z 100 e m/z 149 é, portanto, indicativa da estrutura da *N*-etilpentilona. De modo análogo ao MDMA, a fragmentação por EI revela um perfil pouco informativo, em que a maioria dos íons apresenta abundância relativa inferior a 10 % em relação ao íon base (m/z 100). A escassez de fragmentos limita a elucidação estrutural por CG-EM, sobretudo sem um padrão de tempo de retenção cromatográfico. O espectro de infravermelho da *N*-etilpentilona (FIGURA 41) foi obtido por deposição direta da amostra sólida sobre o cristal do módulo de reflectância total atenuada (ATR), seguindo o mesmo procedimento adotado para o MDMA. A análise espectral revelou uma banda intensa em 1682 cm^{-1} , atribuída ao estiramento do grupo carbonila (C=O). Embora o estiramento C=O de cetonas alifáticas ocorra tipicamente entre $1720\text{--}1708\text{ cm}^{-1}$, a conjugação eletrônica entre a carbonila e o anel aromático na estrutura da *N*-etilpentilona provoca um deslocamento da banda para frequências mais baixas (Rodrigues; Macarenhas; Bruni, 2022).

Bandas localizadas entre 1600 e 1400 cm^{-1} são características das vibrações do anel aromático, enquanto as bandas observadas na região de 3000 a 2850 cm^{-1} correspondem aos estiramentos das ligações C–H do esqueleto hidrocarboneto. Adicionalmente, em razão da semelhança estrutural entre o MDMA e a *N*-etilpentilona, observou-se similaridade espectral nas bandas atribuídas aos estiramentos das ligações C–O, notadamente em 1244 cm^{-1} , 1035 cm^{-1} e 923 cm^{-1} , sugerindo a presença de grupos éter com padrões vibracionais análogos.

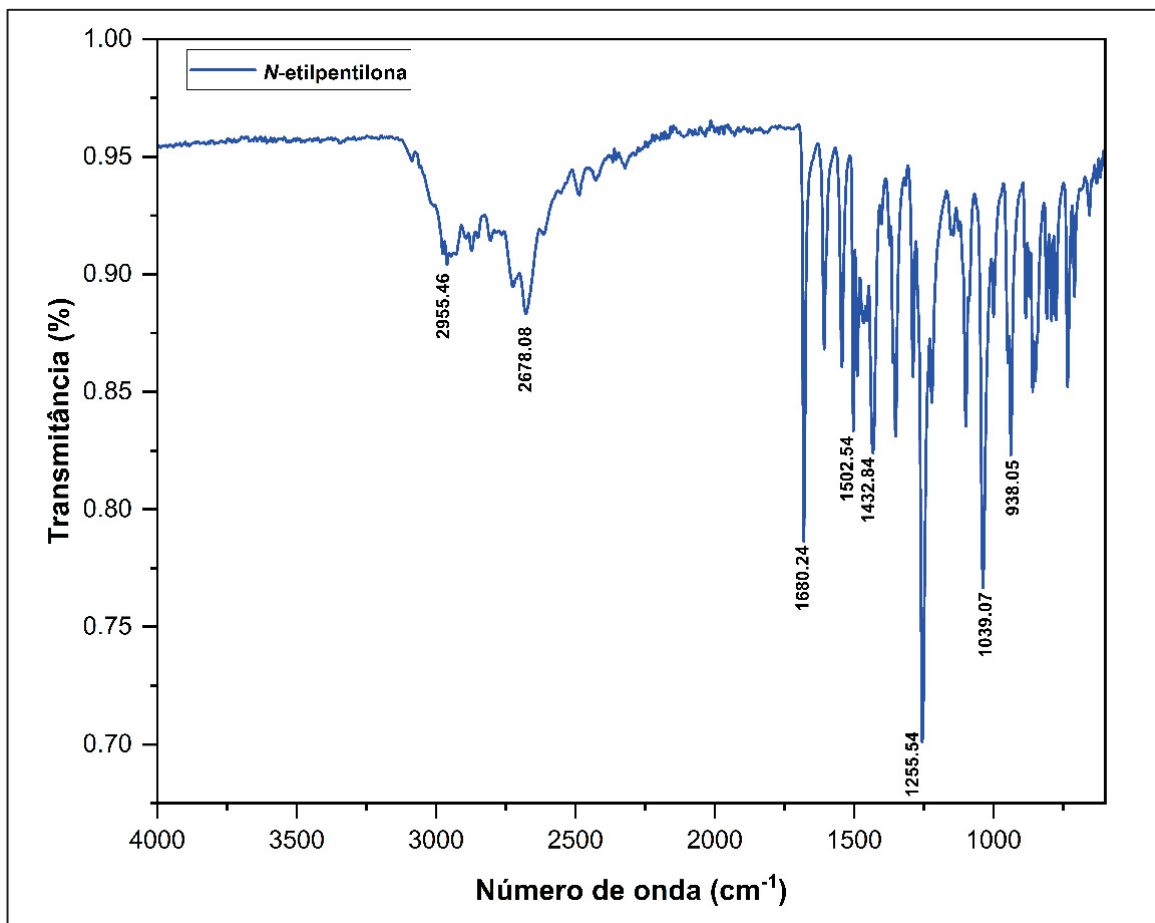
FIGURA 40- – ESPECTRO DE MASSAS (IE-EM) DA SUBSTÂNCIA *N*-ETILPENTILONA.



Os dados das análises de RMN encontram-se apresentados nas FIGURAS 42 a 45 e na TABELA 9. No espectro de RMN de ^1H da amostra de *N*-etilpentilona, foram observados dez sinais distintos, desconsiderando-se o sinal do padrão interno (TMSP, δ 0,00 ppm) e o do solvente (D_2O , δ 4,88 ppm). Na região aromática do espectro, destacam-se três sinais característicos em δ 7,71 ppm (dd, 1H), δ 7,49 ppm (d, 1H) e δ 7,05 ppm (d, 1H), atribuídos aos hidrogênios H9, H13 e H10, respectivamente. Esses deslocamentos são compatíveis com um sistema aromático substituído nos carbonos C8, C11 e C12. Adicionalmente, foi identificado um dubleto em δ 6,14 ppm (H14), com correlação direta via HSQC com um carbono em δ 105,5 ppm. Os valores de deslocamento químico e constante de acoplamento são compatíveis com os

hidrogênios do grupo metilenodioxí ($-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$), corroborando a presença da função éter previamente indicada no espectro de IV. A associação desses dados confirma a presença do grupo 3,4-metilenodioxibenzeno no anel aromático da *N*-etilpentilona.

FIGURA 41 - ESPECTRO DE INFRAVERMELHO DA AMOSTRA DE *N*-ETILPENTILONA



Conforme os dados apresentados na TABELA 9 e na FIGURA 43, o espectro de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN revelou um sinal em δ 197,9 ppm, atribuído ao carbono C7, característico de um grupo carbonílico ($\text{C}=\text{O}$). Essa atribuição é consistente com a banda intensa observada em 1682 cm^{-1} no espectro de IV, confirmando a presença dessa funcionalidade.

O sinal correspondente ao carbono metínico ($\text{N}-\text{CH}$) foi observado em δ 64,5 ppm (C3), com correlação direta via HSQC com o hidrogênio em δ 5,34 ppm (t, H1), compatível com um hidrogênio metínico adjacente ao grupo carbonila e ao átomo de nitrogênio. Próximos a esse carbono quiral, foram identificados os hidrogênios

diastereotópicos H4a e H4b, na faixa de δ 1,38 a 1,18 ppm, parcialmente sobrepostos ao tripeto em δ 1,34 ppm (3H), atribuído a H1. Somado ao hidrogênio H1, o sinal em δ 3,16 ppm (m, 2H) é indicativo de uma substituição etila no grupo amina, reforçando a presença de uma cadeia etil ligada ao nitrogênio. O sinal característico de um grupo metil terminal foi identificado em δ 0,86 ppm (t, 3H), com correlação HSQC com o carbono em δ 15,8 ppm. Por fim, o grupo metileno em δ 2,00 ppm (sexteto, 2H), com correlação HSQC com o carbono em δ 35,4 ppm, complementa a identificação da cadeia pentil, corroborando a estrutura proposta para a N-etilpentilona

FIGURA 42 - ESPECTRO DE RMN DE ^1H DA N-ETILPENTILONA (600 MHz, 298 K, D_2O).

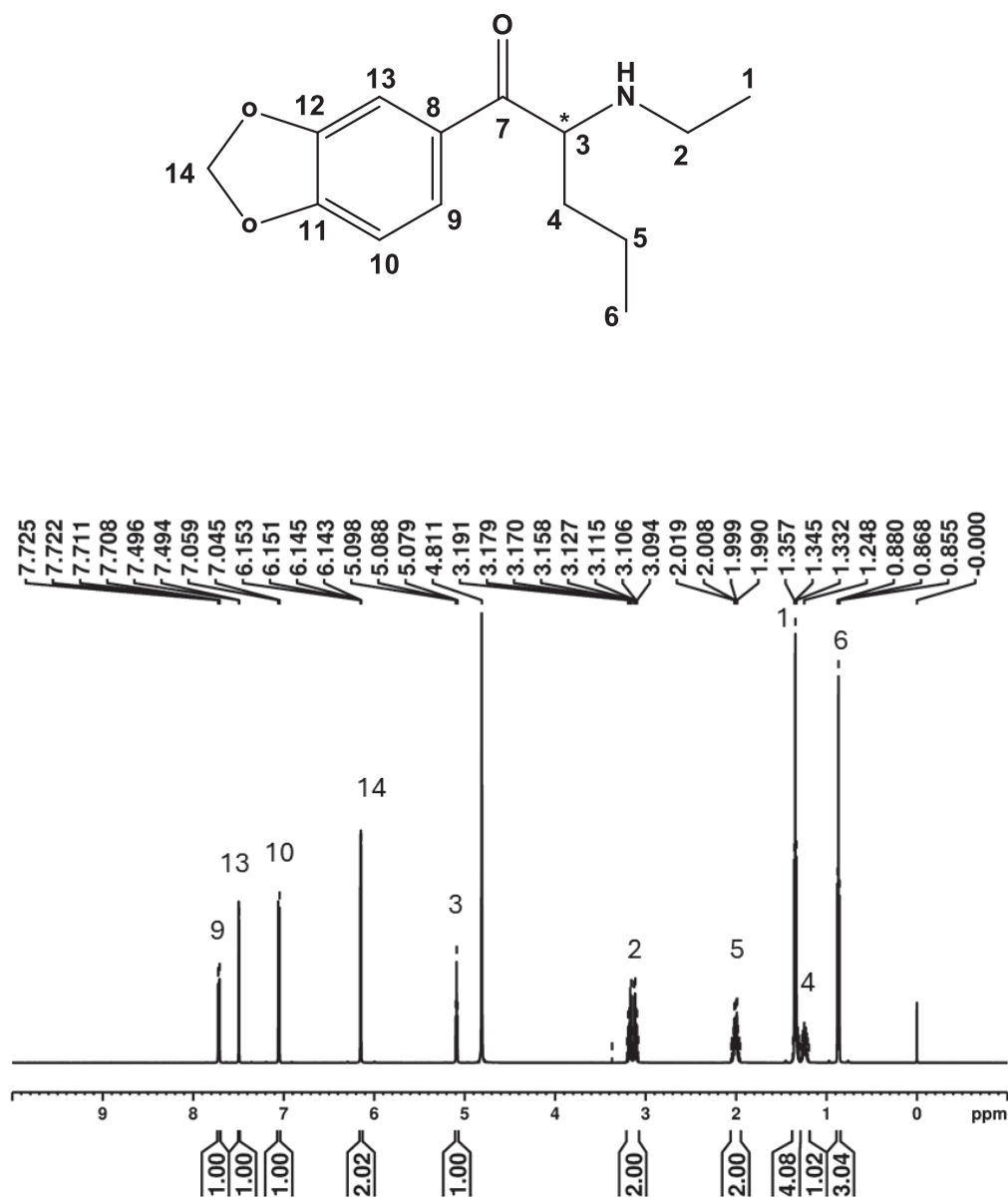


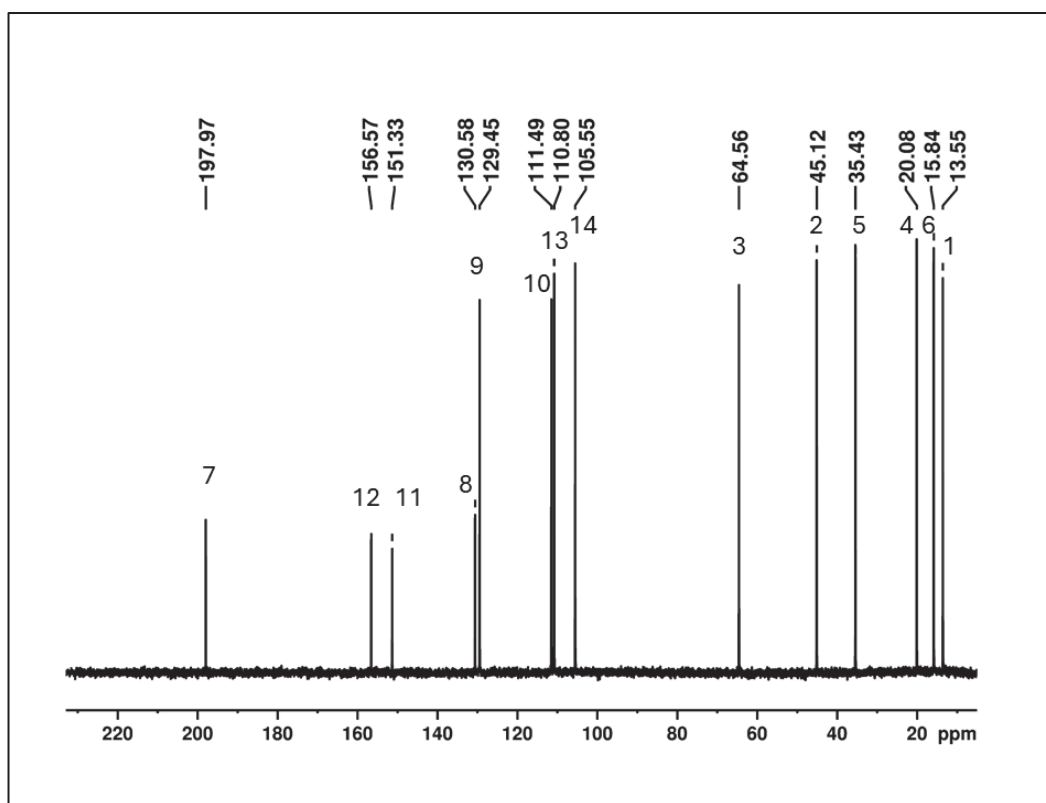
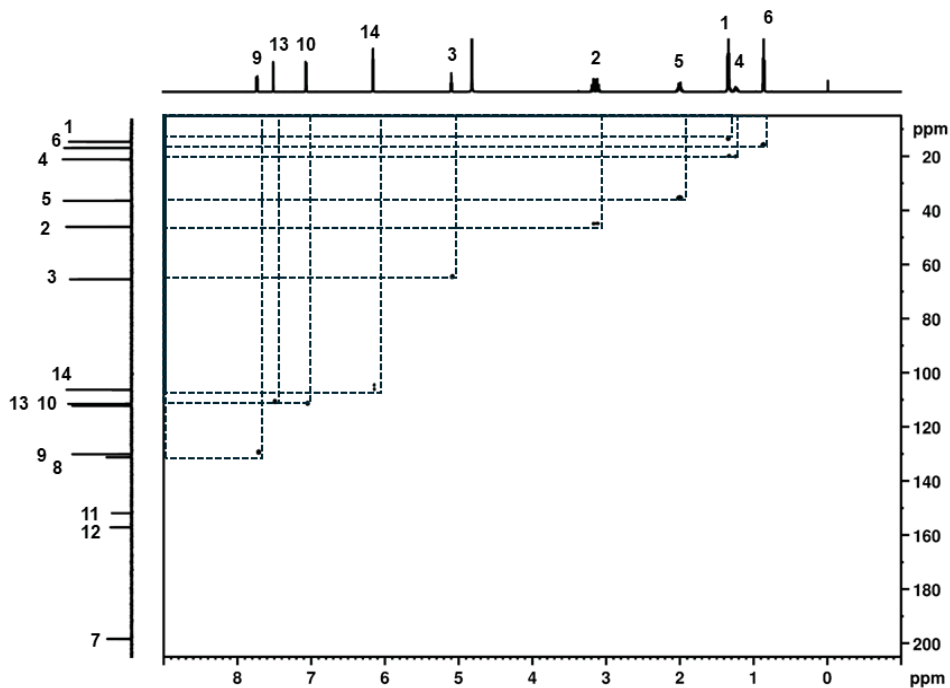
FIGURA 43 - ESPECTRO DE $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ DE N-ETILPENTILONA EM D_2O A 150 MHZ.FIGURA 44- - MAPA DE CORRELAÇÃO DE UMA LIGAÇÃO ^1H - ^{13}C DO EXPERIMENTO DE RMN HSQC DE N-ETILPENTILONA EM D_2O A 600 (^1H) E 150 MHZ (^{13}C), RESPECTIVAMENTE.

FIGURA 45 - DE CORRELAÇÃO DE LONGO ALCANCE ^1H - ^{13}C DO EXPERIMENTO DE RMN HMBC DE N-ETILPENTILONA EM D_2O A 600 (^1H) E 150 MHZ (^{13}C), RESPECTIVAMENTE.

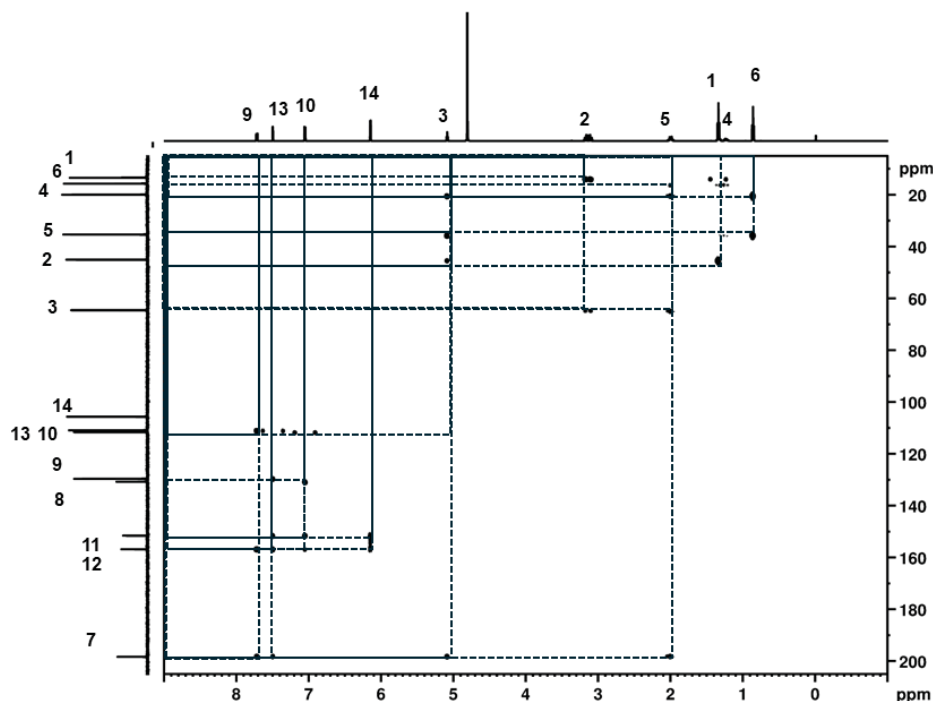


TABELA 9 – DADOS ESPECTRAIS DE RMN DE ^1H E ^{13}C PARA A CATINONA N-ETILPENTILONA EM D_2O (600 MHZ, 298 K).

Atribuição	^1H (ppm)	$^1\text{H}/^{13}\text{C}$ - HMBC correlação	$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (ppm)
1	1,34 (t; J=7,23; 3H)	2	13,3
2	3,16 (m; J= 7,24; 2H)	1, 3	45,1
3	5,08 (t, J= 5,44; 1H) *	2,4,5, 7	64,5
4 _a	1,29 (m; J=7,09 1H)	1,5,3	20,0
4 _b	1,34 (m; J=7,09;1H)	1,5,3	20,0
5	2,00 (sexteto; J=5,82;2H)	6, 4,3,7	35,4
6	0,86 (t; J=7,27; 3H)	4, 5	15,8
7	-	-	197,9
8	-	-	130,7
9	7,71 (dd; J=8,33 e 1,85; 1H)	10,11,14	129,3
10	7,05 (d; J=8,23; 1H)	8,11,12	111,4
11	-	-	151,3
12	-	-	156,8
13	7,49 (d; J=1,85; 1H)	9,11, 12, 14	110,8
14	6,14 (d; J=1,4; 1H)	11,12	105,5

LEGENDA: As atribuições foram baseadas em espectros ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ - HMBC, $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ - HSQC.

4.2.1.3 ADB-BUTINACA

A ADB-BUTINACA (N-(1-amino-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il) -1-butil-1H-indazol-3-carboxamida) é um canabinoide sintético da classe dos indazólicos o qual atua como um potente agonista dos receptores endocanabinoides CB1. Foi relatada pela primeira vez na Europa, em 2019, após a apreensão de um pó contendo a substância na Suécia (Kronstrand *et al.*, 2022). No Brasil, embora inicialmente proscriita com base na estrutura genérica B11, sua inclusão nominal ocorreu apenas com a publicação da RDC nº 804, de 24 de julho de 2023, que inseriu a ADB-BUTINACA na Lista F2, em decorrência da sua inserção na Lista II da Convenção sobre Substâncias Psicotrópicas de 1971, em 2023 (ANVISA, 2023).

A ADB-BUTINACA é geralmente consumida por via fumada, embora o uso oral também tenha sido reportado. Tradicionalmente, é aplicada em material vegetal por imersão ou pulverização. No entanto, tanto na Europa quanto no Brasil, foi constatada a utilização de papel e outros tipos de materiais como suportes impregnados com esse canabinoide, comumente destinados ao contrabando em estabelecimentos prisionais. No Brasil, a ADB-BUTINACA também foi identificada em mata-borrões impregnados (KRONSTRAND *et al.*, 2022; NORMAN *et al.*, 2020; YOGANATHAN *et al.*, 2022).. Popularmente, a ADB-BUTINACA, assim como outros canabinoides sintéticos, é conhecida como "drogas K" (K2, K4, K9).

Neste estudo, a ADB-BUTINACA foi identificada em 43 amostras de papel cartonado encaminhadas para perícia pela Polícia Científica do Paraná (PCP), sendo sua primeira detecção registrada em 2021. Trata-se do canabinoide sintético mais frequentemente identificado no período avaliado. Para análise de interação com a albumina sérica humana (HSA), uma porção de papel impregnado com ADB-BUTINACA foi selecionada (FIGURA 46). A substância foi extraída com metanol, recristalizada e caracterizada por CG-EM, IV e RMN.

Inicialmente, por meio da análise de cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas com ionização por impacto de elétrons, foram identificados três fragmentos principais nos valores de m/z 201,1; m/z 286,2 e m/z 145,0, além da presença do íon molecular em m/z 330, conforme apresentado no espectro de massas (FIGURA 47). O pico base, em m/z 201,1, corresponde ao íon acílio-indazol-alquil

($C_{12}H_{13}N_2O^+$), formado pela clivagem entre o grupo carboxamida e o núcleo indazol, com retenção da porção aromática funcionalizada, característica dos canabinoides sintéticos da classe indazol-carboxamida. O fragmento m/z 286,2 resulta da perda da subunidade $NH_2C=O$ a partir do íon molecular, mantendo a cadeia lateral butil e parte da estrutura do anel, sendo compatível com o fragmento $C_{17}H_{24}N_3O^+$. Enquanto o íon m/z 145,0 é atribuído à porção acílio-indazol ($C_8H_5N_2O^+$), gerado por clivagens mais profundas da cadeia lateral. Esses fragmentos são considerados marcadores espectrais úteis na identificação forense da ADB-BUTINACA, especialmente em contextos em que o padrão analítico não está disponível (De Oliveira et al., 2024; Kronstrand; Norman; Vikingsson, 2022).

FIGURA 46 – MATERIAL ENCAMINHADO A PCP EM QUE FOI IDENTIFICADO ADB-BUTINACA.

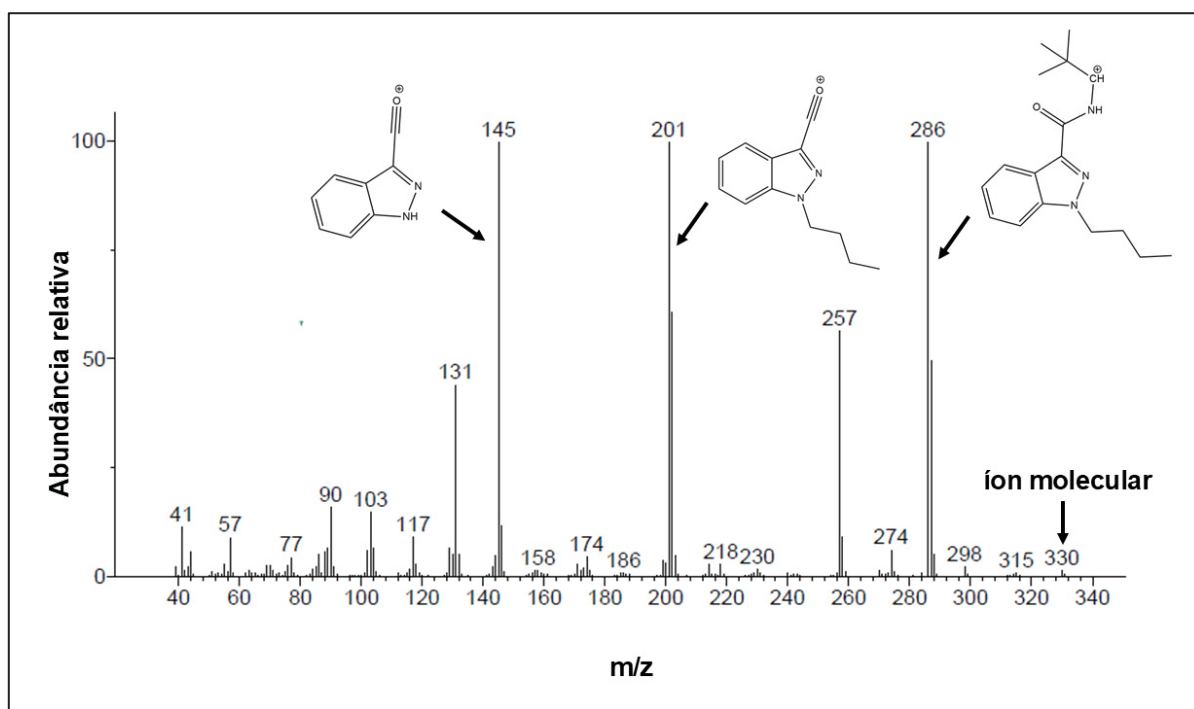


O espectro de IV foi obtido por meio da aplicação da amostra, previamente solubilizada em clorofórmio, diretamente sobre o cristal do módulo de reflectância total atenuada (ATR). Após a evaporação completa do solvente, foi realizada a leitura espectral. Diferentemente do MDMA e da N-etilpentilona, observou-se que a ADB-BUTINACA não estava incluída nas bibliotecas espectrais das principais bases de dados forenses comercialmente disponíveis, o que, do ponto de vista pericial, dificulta a identificação química da substância e compromete a celeridade na emissão do laudo pericial.

No espectro, foram identificadas duas bandas características de amida secundária: a banda amida I, em $1654,74\text{ cm}^{-1}$, associada ao estiramento da carbonila ($C=O$), e a banda amida II, em $1529,95\text{ cm}^{-1}$, relacionada à deformação angular da

ligação N–H. Também foi observada uma banda fraca de estiramento N–H em torno de 3400 cm^{-1} . A amostra apreendida apresentou absorção na região de $2960\text{--}2800\text{ cm}^{-1}$, típica das vibrações de estiramento C–H em hidrocarbonetos saturados, compatíveis com a presença do grupo terc-butil presente na estrutura da ADB-BUTINACA. Destaca-se ainda uma banda alargada em torno de 3200 cm^{-1} , possivelmente atribuída ao estiramento C–H em compostos aromáticos (FIGURA 48).

FIGURA 47 - ESPETRO DE MASSA DA SUBSTÂNCIA ADB-BUTINACA.



Os espectros de RMN de ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, HSQC e HMBC da amostra de ADB-BUTINACA estão apresentados nas FIGURAS 49 a 52. Os deslocamentos químicos e as atribuições de sinais para o composto analisado são mostrados na TABELA 10. RMN. Nos espectros de RMN de ^1H da amostra de ADB-BUTINACA, foram observados três sinais característicos de hidrogênios aromáticos na região entre 7,00 e 8,50 ppm (FIGURA 49), atribuídos aos hidrogênios H4, H5, H6 e H7. Observa-se uma sobreposição dos sinais a δ 7,40 ppm, relativas aos H6 e H7, os quais apresentaram correlação no espectro HSQC com os carbonos δ 126,7 e δ 109,5 ppm.

Ainda é possível observar no espectro de RMN de ^1H quatro sinais atribuídos a hidrogênios alifáticos na faixa de 0,90 a 2,00 ppm, e dois sinais adicionais na região entre 3,50 e 5,00 ppm. Dentre os sinais alifáticos, destaca-se um singlete em δ 1,16

ppm (9H), atribuído aos hidrogênios do grupo terc-butil (H5b), que apresentou correlação no experimento HSQC com o carbono em δ 27,0 ppm e correlações no HMBC com os carbonos em δ 34,9 ppm (C4b), δ 59,8 ppm (C3b) e δ 173,3 ppm (C6b), conforme demonstrado na TABELA 10.

Adicionalmente, os sinais observados em δ 4,40 (triplete, $J = 7,2$ Hz; 2H), δ 1,94 (quinteto, $J = 7,3$ Hz; 2H), δ 1,38 (sexteto, $J = 7,4$ Hz; 2H) e δ 0,97 (triplet, $J = 7,3$ Hz; 3H), associados às respectivas correlações nos espectros de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ e nos experimentos bidimensionais $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -HMBC, confirmam a presença de uma cadeia butílica ligada ao anel indazol da molécula. Ainda segundo os dados apresentados na TABELA 10, os sinais em δ 162,9 ppm e δ 173,3 ppm confirmam a presença de carbonos carbonílicos na estrutura da substância, já evidenciados no espectro IV por meio duas bandas características de amida secundária ($1654,74\text{ cm}^{-1}$ e $1529,95\text{ cm}^{-1}$).

FIGURA 48 – ESPECTRO DE IV DA SUBSTÂNCIA ADB-BUTINACA.

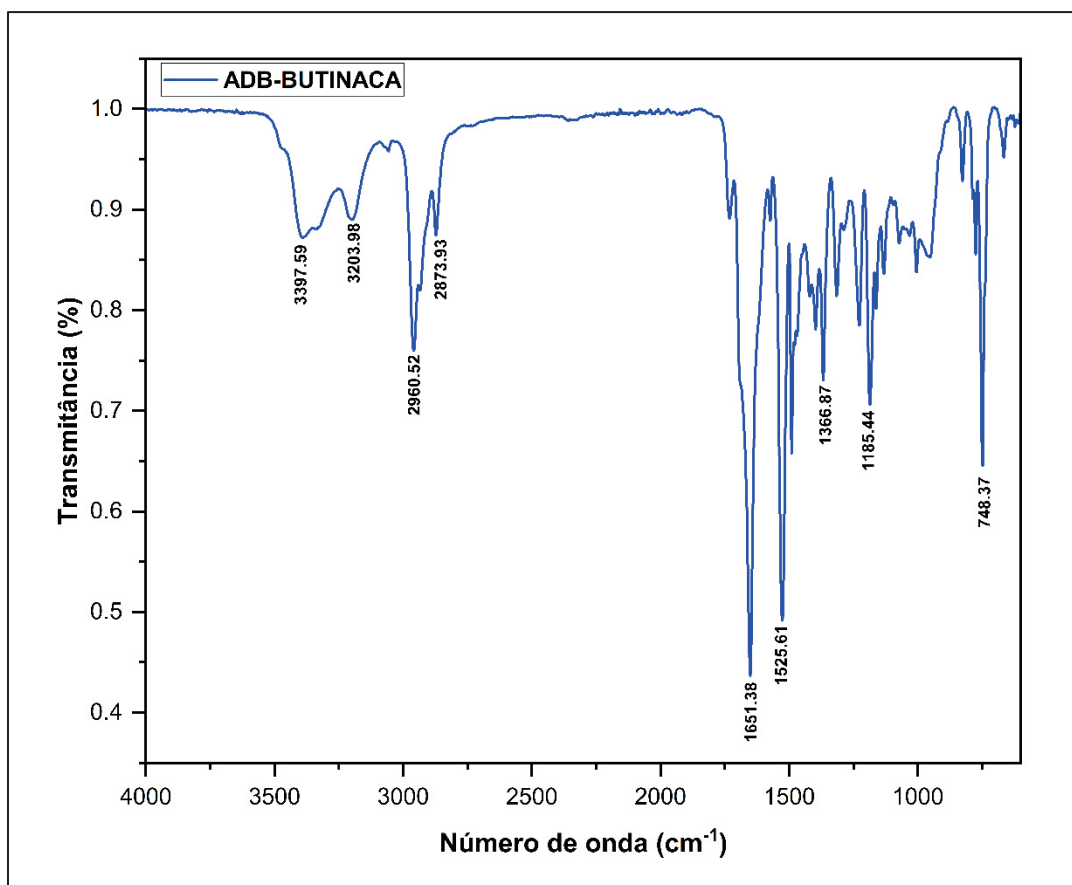


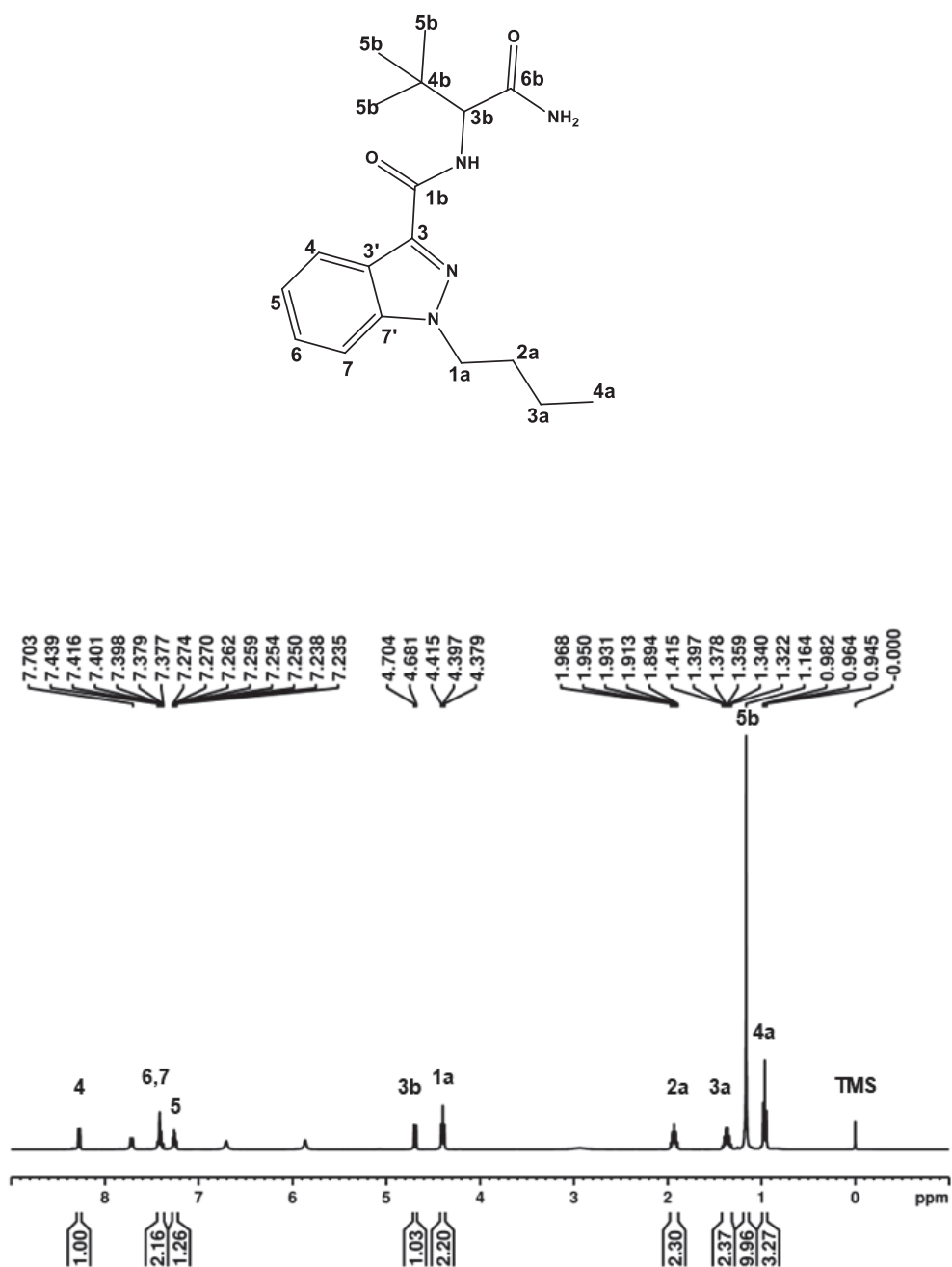
FIGURA 49 - ESPECTRO DE ^1H DA NSP ADB-BUTINACA (600 MHZ, CDCl_3)

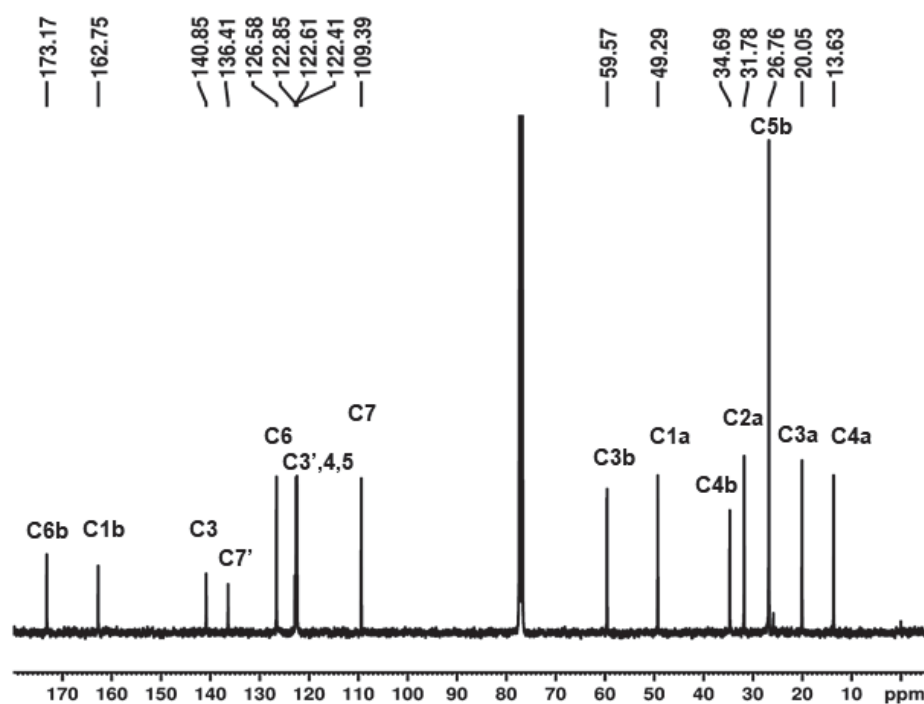
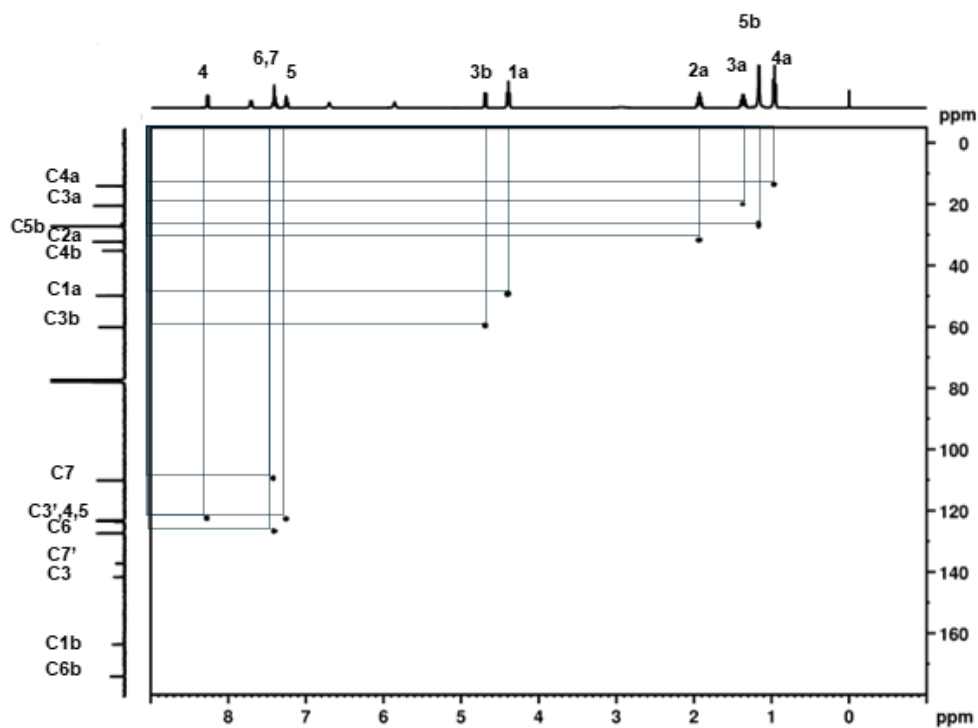
FIGURA 50 - ESPECTRO DE $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ DE ADB-BUTINACA EM D_2O A 150 MHZ.FIGURA 51 - MAPA DE CORRELAÇÃO DE UMA LIGAÇÃO ^1H - ^{13}C DO EXPERIMENTO DE RMN HSQC DA ADB-BUTINACA EM CDCl_3 A 600 (^1H) E 150 MHZ (^{13}C), RESPECTIVAMENTE.

FIGURA 52 - DE CORRELAÇÃO DE LONGO ALCANCE ^1H - ^{13}C DO EXPERIMENTO DE RMN HMBC DE ADB-BUTINACA EM CDCl_3 A 600 (^1H) E 150 MHZ (^{13}C), RESPECTIVAMENTE.

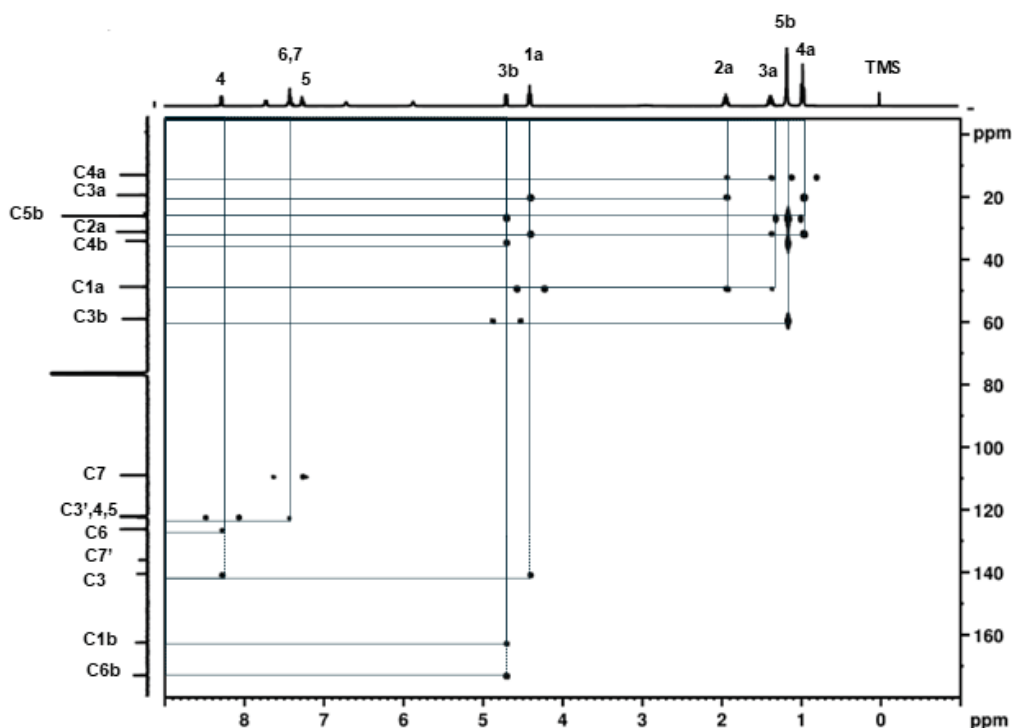


TABELA 10 - DADOS ESPECTRAIS DE RMN DE ^1H E ^{13}C PARA A CATINONA ADB- BUTINACA EM CDCl_3 (600 MHZ, 298 K)

Atribuição	^1H (ppm)	$^1\text{H}/^{13}\text{C}$ - HMBC	$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (ppm)
3	-	-	141,0
3'	-	-	123,0
4	8,27 (m;1H)	6; 3	122,5
5	7,25 (m;1H)	7; 3'	122,7
6	7,40 (m;1H) overlapped	4; 3	126,7
7	7,40(m;1H) overlapped	4; 3	109,5
7'	-	-	136,6
1a	4,40 (t; J=7,2; 2H)	3a; 2a; 3	49,5
2a	1,94 (quintet; J= 7,3; 2H)	4a; 3a; 1a	32,0
3a	1,38 (sextet; J=7,4; 2H)	4a; 2a; 1a	29,2
4a	0,97 (t; J=7,3Hz; 3H)	3a; 2a	13,8
1b	-	-	162,9
3b	4,58 (d; J=9,5; 1H)	1b; 2b; 4b; 5b	59,8
4b	-	-	34,9
5b	1,16 (s; 9H)	6b; 4b; 3b	27,0
6b	-	-	173,3
8b	-	-	-

LEGENDA: As atribuições foram baseadas em espectros ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ - HMBC, $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ - HSQC.

4.2.2 Mapeamento do epítopo das substâncias à HSA por RMN.

Antes da aquisição dos espectros de RMN do tipo STD para o mapeamento de epítopos e o cálculo das constantes de dissociação, foi estabelecida a frequência de excitação do espectro *on-resonance* para cada substância. A definição desse parâmetro é crítica, uma vez que apenas os sinais da proteína devem ser irradiados, permitindo que a saturação se propague via relaxação cruzada intramolecular entre os hidrogênios da própria proteína e, posteriormente, seja transferida aos ligantes complexados por relaxação cruzada intermolecular na interface receptor-ligante.

Para essa avaliação, foram testadas as seguintes frequências de irradiação: 96 Hz (0,16 ppm), 300 Hz (0,5 ppm), 1440 Hz (2,4 ppm), 2400 Hz (4,0 ppm) e 3900 Hz (6,5 ppm). Após a análise dos resultados, a frequência de excitação *on-resonance* foi fixada em 300 Hz (0,5 ppm) para o composto ADB-BUTINACA e em 2400 Hz (4,0 ppm) para os compostos MDMA e N-etilpentilona, por se tratar das regiões mais adequadas à seletiva saturação da proteína em cada caso (FIGURA 53).

Após a aquisição dos experimentos de RMN STD, os dados foram processados para a obtenção do espectro de diferença (STD), conforme demonstrado na FIGURA 54. Para isso, foi realizada a subtração dos sinais presentes no espectro saturado (*on-resonance*) daqueles observados no espectro de referência (*off-resonance*), resultando no espectro de diferença característico da técnica.

Tradicionalmente, o mapeamento do epítopo do ligante é realizado mantendo-se constante a concentração do ligante e utilizando um tempo de saturação relativamente longo (ex: $d_{(20)} = 2$ s), a fim de maximizar a intensidade do sinal no espectro STD. do (Mayer; Meyer, 2001). No entanto, essa abordagem apresenta limitações, pois diferentes hidrogênios do ligante podem relaxar em velocidades distintas, além de ocorrerem eventos de religação entre o ligante e a proteína durante o tempo de saturação (Angulo, Enríquez-Navas e Nieto, 2010). Para contornar essas limitações, utilizou-se a abordagem alternativa foi proposta por Mayer e James (2004), baseada no cálculo do fator de amplificação inicial de STD ($ASTD_0$), conforme explicada na seção 2.2. 3.1.

FIGURA 53 – ESPECTRO DA ADB-BUTINACA (600 MHZ, MEOH) E ESPECTRO DA ADB-BUTINACA E O COM HSA (25:1) (600 MHZ, 298 K, D₂O/MEOH 95:05, 50 MM PBS, 50 MM DE NACL).

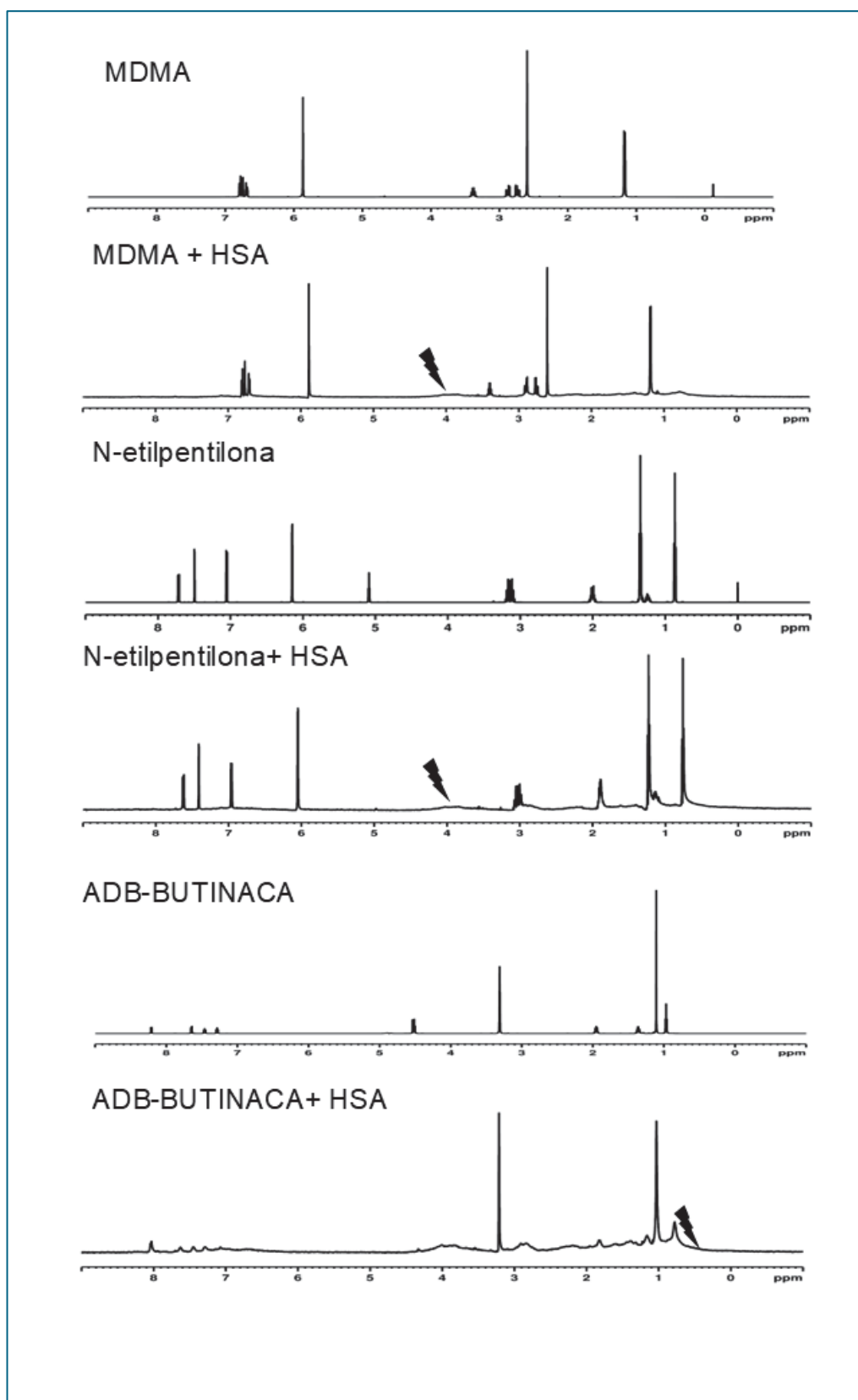
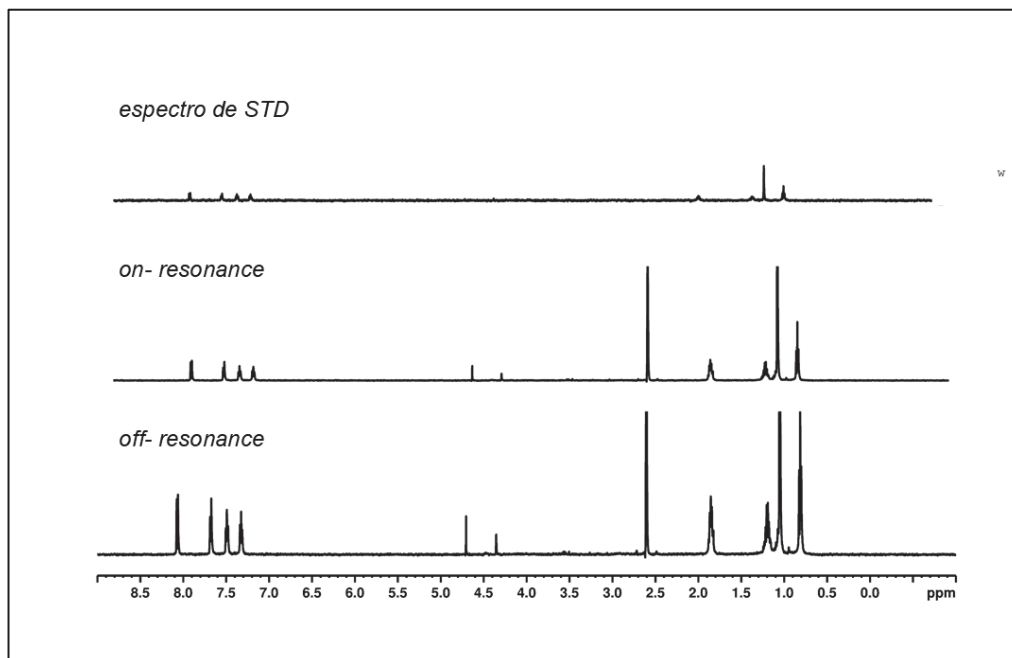


FIGURA 54 - EXEMPLIFICAÇÃO DA OBTENÇÃO DO ESPECTRO DE RMN STD DA ADB-BUTINACA NA PRESENÇA DA HSA (600 MHZ, 298 K, D₂O/DMSO 95:05, 50 MM PBS, 50 MM DE NaCl).



Desse modo, após o processamento dos espectros de RMN STD adquiridos em diferentes tempos de saturação (0,5; 0,75; 1,0; 2,0 e 3,5 s), o mapeamento do epítipo dos ligantes foi realizado por meio do cálculo do $ASTD_0$. Assim, o hidrogênio com o maior valor de $ASTD_0$ foi atribuído como 100%, e os demais foram normalizados com base nesse valor.

A identificação dos grupos funcionais dos ligantes que interagem com resíduos da proteína é essencial para a compreensão das interações ligante-proteína. Como os experimentos de NMR-STD se baseiam no efeito NOE (efeito nuclear *Overhauser*) entre átomos do ligante e da proteína, os valores normalizados de $ASTD_0$ podem ser interpretados da seguinte forma: quanto maior o valor, mais próximo é o contato entre o grupo funcional do ligante — MDMA, N-etilpentilona ou ADB-BUTINACA — e os resíduos da proteína, refletindo uma interação mais significativa.

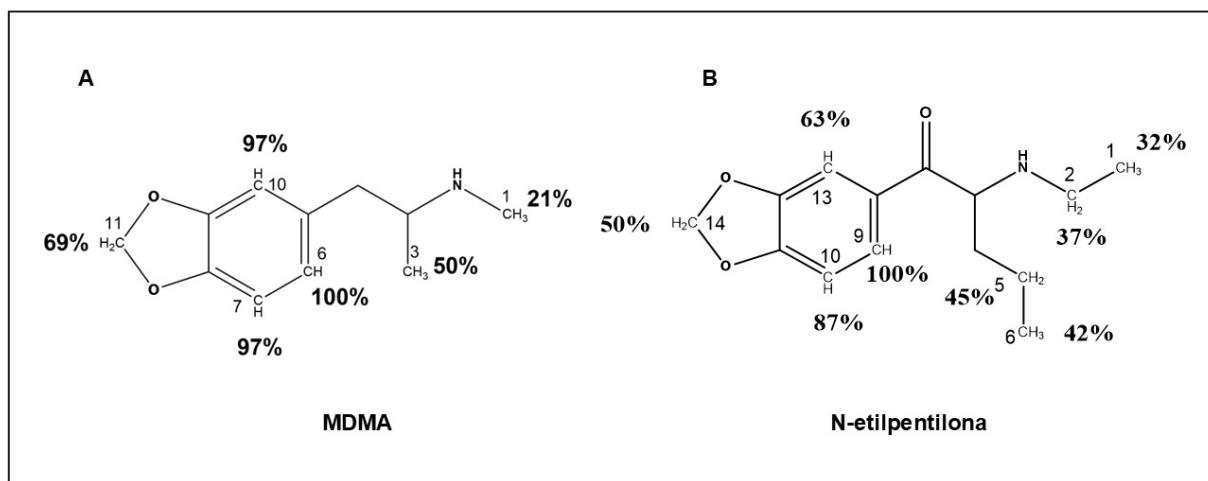
Destaca-se que atribuições dos hidrogênios da ADB-BUTINACA foi refeita em um espectro de RMN ¹H adquirido em metanol deuterado, na tentativa de obter

deslocamentos químicos mais próximos ao obtidos no espectro de NMR-STD o qual foram realizados em D₂O, na tentativa de minimizar os efeitos do solvente (ANEXO).

A FIGURA 55 apresenta os mapas de epítomos de ligação obtidos para o MDMA e a N-etilpentilona. Os valores de ASTD₀ normalizados indicam que o grupo 3,4-metilenodioxibenzênio é a principal região de interação com a albumina sérica humana (HSA). Especificamente, o hidrogênio H6 do MDMA e o H9 da N-etilpentilona apresentaram os maiores sinais nos espectros de ASTD₀, sendo atribuídos como 100%, o que indica contato mais próximo com os resíduos da proteína.

Por outro lado, os grupos alifáticos dos ligantes apresentaram valores significativamente menores de ASTD₀ normalizado, o que reforça o papel predominante do anel metilenodioxibenzênio na interação com a HSA. Esses achados estão de acordo com os resultados de Holowinski e Holowinski (2024), que observaram maiores valores de STD₀ para hidrogênios aromáticos, indicando que o anel aromático é a principal região de ligação das catinonas 3- e 4-clorometcatinona (3-CMC e 4-CMC) com a albumina.

FIGURA 55 – MAPEAMENTO DO EPÍTOPO DE LIGAÇÃO DO MDMA E DA N-ETILPENTILONA A PARTIR DOS EXPERIMENTOS DE RMN STD.

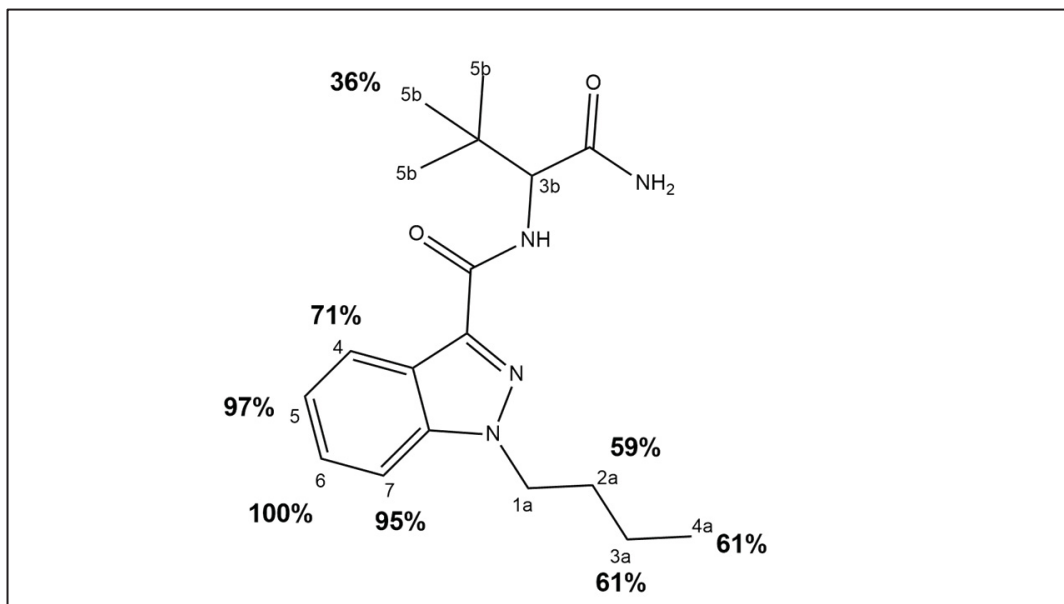


LEGENDA: (A) MDMA e (B) N-etilpentilona.

Com relação a ADB–BUTINACA, os dados indicam que três regiões da estrutura do canabinoide que estão relacionados com a interação com a HSA: hidrogênios aromáticos do anel indazólico (H5, H7, H6 e H4), os hidrogênios os grupos

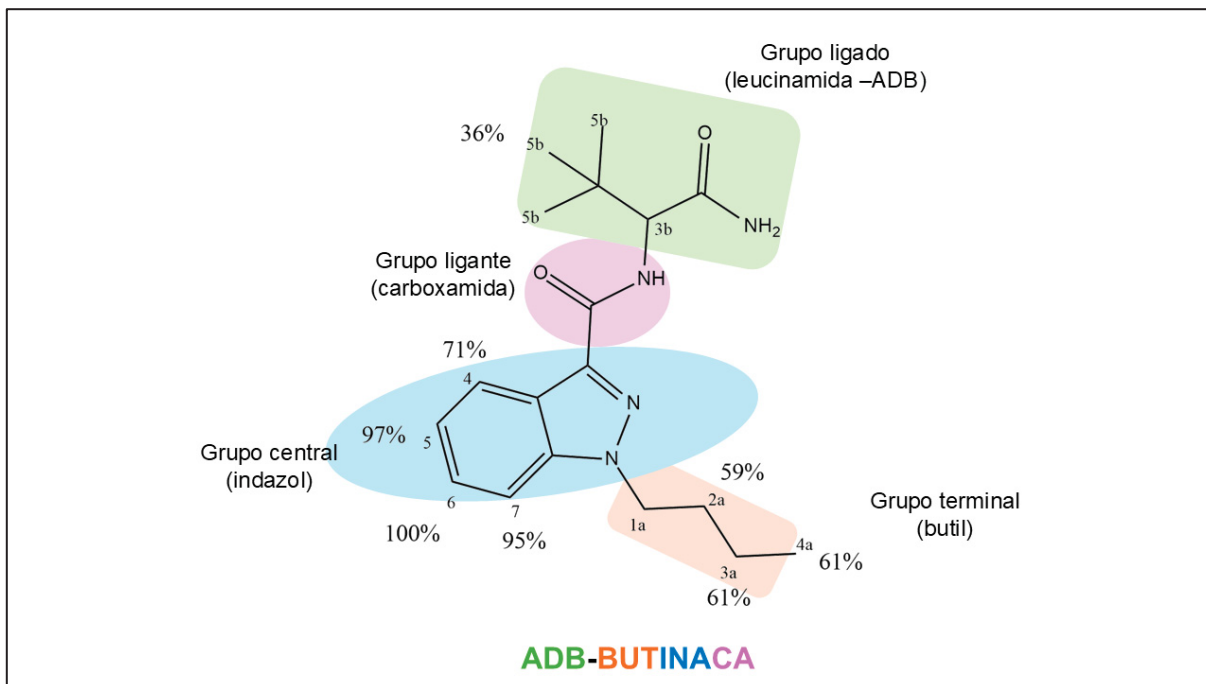
metila leucinato (H5b) e os hidrogênios do grupo alifático terminal (H2a, H3a e H5b) (FIGURA 56).

FIGURA 56 – MAPEAMENTO DO EPÍTOPO DE LIGAÇÃO DO ADB-BUTINACA A PARTIR DOS EXPERIMENTOS DE RMN STD.



Assim, por serem estruturalmente diversos, a UNODC adotou como metodologia de nomenclatura dos canabinoides sintéticos, o método abreviado sistemático, em que é baseado no modelo de quatro grupos farmacóforos, compreendendo: grupo central, grupo de cauda, grupo de ligante e um grupo ligado (cíclico ou não) (Potts *et al.*, 2020; Yoganathan *et al.*, 2022). Desse modo, apesar de não terem sido observados estudos de mapeamento de epítomos com HSA para os canabinoides sintéticos, observa-se que os grupos os quais ligaram a proteína estão relacionados aos grupos que interagem com os receptores endocanabinóides (CB1 e CB2). No que concerne a interação com os receptores CB1, entende-se que os grupos volumosos com o indazol na região do grupo principal, são responsáveis por aumento na interação com os estes receptores (Hess *et al.*, 2016). Por meio dos dados de ASTD₀ obtidos em nosso trabalho, determinou-se que os H5, H7, H6 e H4, pertencentes ao grupo indazol, são os que mais contribuem para a interação com a albumina (FIGURA 56).

FIGURA 57 – COMPARAÇÃO ENTRE OS EPÍTOPOS DE LIGAÇÃO DO ADB-BUTINACA A PARTIR DOS EXPERIMENTOS DE RMN STD E OS GRUPOS FARMACÓFOROS.



Cabe mencionar que os espectros de NMR-STD da ADB-BUTINACA apresentaram um sinal região de δ 4,32 ppm, o qual não foi contabilizado para o cálculo de mapeamento de epítomos. Ao ser adquirido o espectro de ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ e $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ - HSQC em metanol deuterado, foi possível observar a presença de dois dubletos sobrepostos (ANEXO) relacionados aos carbonos com deslocamentos químicos em δ 49,5 ppm e δ 59,9 ppm, atribuídos aos H1a e H3b, respectivamente. Dada a sobreposição dos sinais e a impossibilidade de atribuição inequívoca a um único hidrogênio, este sinal foi desconsiderado na análise de mapeamento de epítomos.

4.2.3 Determinação das constantes de dissociação (K_d) de MDMA, N-etilpentilona e ADB-BUTINACA ligada à albumina humana

Durante a fase de distribuição farmacocinética, a ligação do fármaco às proteínas plasmáticas é um processo reversível que envolve um equilíbrio dinâmico entre as frações livre e ligada. Apenas a fração livre é capaz de atravessar barreiras biológicas e alcançar os alvos moleculares, sendo, portanto, responsável pela atividade farmacológica do composto. Assim, monitorar a afinidade de ligação de um

fármaco às proteínas plasmáticas é fundamental para entender seu comportamento sistêmico e determinar seu perfil biológico e toxicológico. A técnica de NMR-STD pode ser usada para estimar a afinidade de ligação entre o ligante e a proteína, que pode ser determinada usando a constante de dissociação (K_d).

A determinação da constante de dissociação (K_d) por espectroscopia de RMN pode ser influenciada por diversos parâmetros experimentais, especialmente pelo tempo de saturação (t_{sat}) utilizado, pela intensidade dos sinais no espectro STD e pela concentração do receptor (Angulo; Enríquez-Navas; Nieto, 2010). Para minimizar esses efeitos e obter dados mais confiáveis, recomenda-se a construção de uma isoterma de ligação do tipo Langmuir, baseada na variação da concentração do ligante e nos valores do fator de amplificação STD inicial ($ASTD_0$) (Angulo; Enríquez-Navas; Nieto, 2010), conforme explicado na seção 2.2.3.1.

Dessa forma, foram realizados experimentos de titulação por NMR-STD na concentração de 20 μ M de albumina sérica e variando nas concentrações de ligante (0,50 mM; 0,75 mM; 1,00 mM; 1,25 mM; 2,00 mM; 2,50 mM), na temperatura 298 K, alterando os tempos de saturação (0,50 s; 0,75s; 1,00 s; 2,00 s e 3,50 s) para os compostos MDMA e *N*-etilpentilona. Dessa forma, utilizando essa metodologia foi possível determinar as constantes de dissociação dos sistemas MDMA ($K_d = 4,36$ mM) e *N*-etilpentilona ($K_d = 2,09$ mM) com a HSA a 298 K; esses valores indicam que ambas as drogas possuem uma afinidade baixa com a HSA nas condições estudadas (FIGURA 58-59 e TABELA 11).

No caso da técnica de NMR-STD, esta é ideal para o estudo de moléculas com constante de dissociação (K_d) na faixa de 1 a 10^{-4} mM (MEYER; DI CARLUCCIO, 2013). Interações são consideradas fracas quando os valores de K_d ultrapassam 10^{-2} mM. Assim, os valores de K_d obtidos para ambas as substâncias indicam baixa afinidade com a albumina sérica humana (HSA) e dentro da faixa de trabalho do NMR-STD. Essa baixa afinidade era esperada para os derivados anfetamínicos avaliados, uma vez que a HSA apresenta maior afinidade por compostos de baixo peso molecular, lipofílicos e com carga negativa (Ghuman *et al.*, 2005), enquanto os derivados anfetamínicos são geralmente polares e apresentam carga positiva. Dessa forma, é possível que outras proteínas plasmáticas, como a glicoproteína ácida, exibam maior afinidade por esse tipo de composto (Nakamura *et al.*, 2024).

FIGURA 58 - CURVA DE TITULAÇÃO UTILIZANDO O $A_{STD0[L]}$ EM FUNÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE LIGANTE [L] PARA O COMPOSTO MDMA (50 mM DE PBS, 50 mM DE NaCl, 298 K).

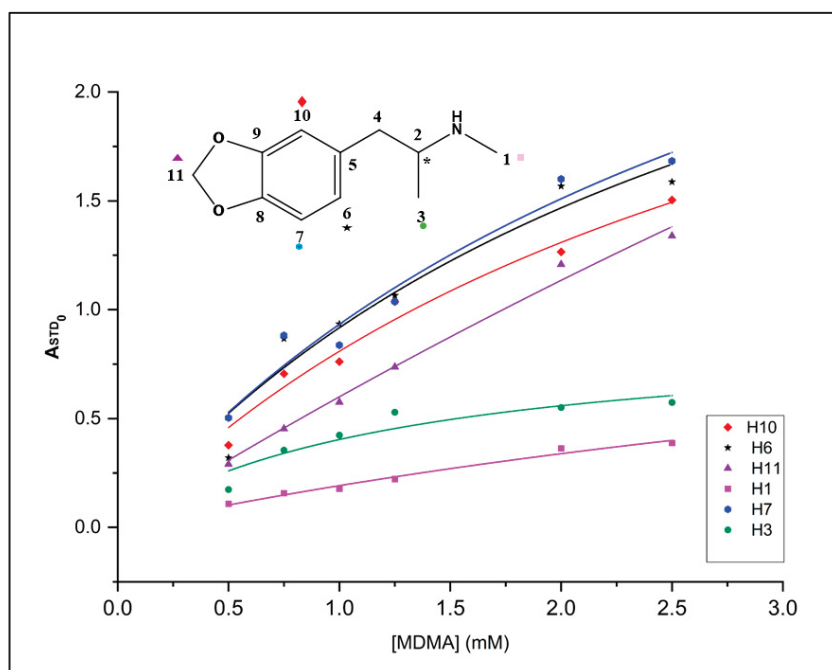


FIGURA 59- CURVA DE TITULAÇÃO UTILIZANDO O $A_{STD0[L]}$ EM FUNÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE LIGANTE [L] PARA O COMPOSTO N-ETILPENTILONE (50 mM DE PBS, 50 mM DE NaCl, 298 K).

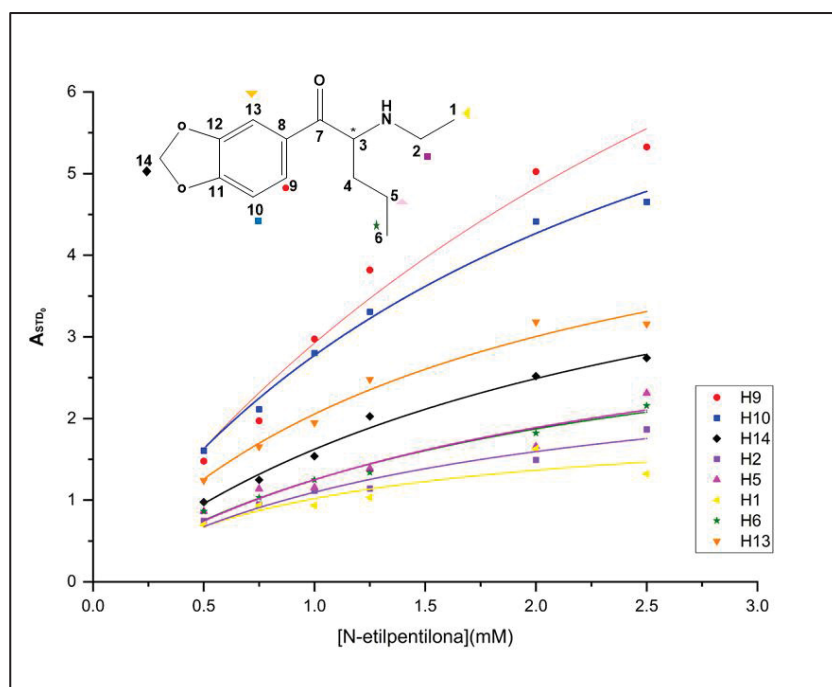


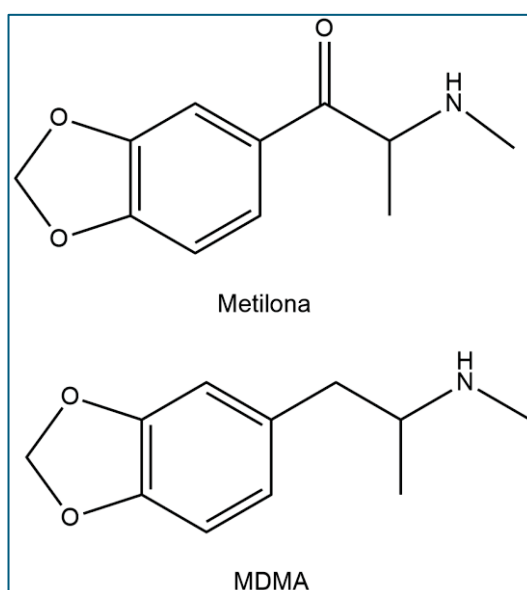
TABELA 11 - CONSTANTES DE DISSOCIAÇÃO (K_d) CALCULADAS UTILIZANDO OS VALORES DE A_{STD0} PARA MDMA E N-ETILPENTILONA (50 MM PBS, 50 MM DE NaCl, 298 K).

SINAL	$^1H \delta$ [ppm]	K_d (mM)	σ (mM)
MDMA			
H7	6,90	3,23	1,27
H10	6,86	3,23	1,03
H6	6,80	3,00	1,5
H11	5,98	5,85	1,18
H1	4,71	6,51	2,27
H3	1,29	1,24	0,57
MÉDIA		4,36	1,18
N-etilpentilona			
H9	7,71	3,73	1,42
H13	7,49	1,71	0,37
H10	7,05	2,33	0,34
H14	6,14	2,29	0,42
H2	3,16	1,65	0,48
H5	2,00	2,05	0,98
H1	1,34	1,031	0,53
H6	0,89	1,97	0,44
MÉDIA		2,09	0,78

Os resultados apresentados em nosso estudo estão de acordo com os achados de Almeida *et al.* (2023), que investigou a interação de 14 catinonas sintéticas com a HSA por meio de cromatografia de afinidade líquida de alta eficiência, observando baixa afinidade das catinonas pela albumina (na faixa de 56 a 89%). Embora os autores não tenham calculado diretamente os valores de K_d , demonstraram que os enantiômeros podem apresentar diferenças significativas nesses valores, além de destacarem a influência dos grupos funcionais nas interações. Catinonas contendo o grupo 3,4-metilenodioxi no anel aromático, associadas a cadeias alquílicas mais longas ligadas ao estereocentro e/ou à amina, apresentaram maior afinidade pela HSA — como observado com a N-etilpentilona. Por outro lado, catinonas sem substituintes no anel aromático e/ou com apenas

grupos metila no estereocentro ou na amina, como a metilona, exibiram menor afinidade. Esses dados são compatíveis com os achados do presente estudo, já que a *N*-etilpentilona apresentou menor K_d (ou seja, maior afinidade) em comparação ao MDMA. Embora o MDMA não seja uma catinona, mas sim uma fenetilamina, sua estrutura química é semelhante à da metilona, analisada por Almeida et al. (2023), que apresentou a menor taxa de afinidade entre as catinonas avaliadas (58%) e a maior diferença entre enantiômeros (FIGURA 60).

FIGURA 60 – ESTRUTURA QUÍMICA DOS COMPOSTOS METILONA E MDMA.



A maior afinidade da *N*-etilpentilona pela HSA, em comparação ao MDMA, pode estar relacionada ao seu maior caráter lipofílico. De fato, a *N*-etilpentilona apresenta um valor de logP (coeficiente logarítmico de partição octanol/água) de 2,18, superior ao do MDMA, cujo logP é de 1,63 (Desrosiers; Scheidweiler; Huestis, 2013; Almeida *et al.*, 2023).

Ressalta-se que, embora existam estudos abordando a afinidade desses compostos pela HSA — tanto da *N*-etilpentilona quanto de substâncias estruturalmente semelhantes ao MDMA —, não foram encontrados na literatura trabalhos que realizassem a determinação da constante de dissociação e o mapeamento dos epítomos de interação dessas drogas com a albumina, o que evidencia o caráter inovador deste estudo. Além disso, este trabalho também evidenciou o elevado número de apreensões de comprimidos de ecstasy no estado,

o que reforça a importância de aprofundar as investigações envolvendo essas substâncias e outras estruturalmente relacionadas, como o MDA.

Dando continuidade ao estudo com outras substâncias, foram realizados experimentos de titulação por NMR-STD utilizando albumina sérica humana (HSA) na concentração de 5 μM e diferentes concentrações de ADB-BUTINACA (0,050 mM; 0,100 mM; 0,150 mM; 0,200 mM; 0,275 mM), à temperatura de 298 K. Os tempos de saturação também foram variados (0,50 s; 0,75 s; 1,00 s; 2,00 s e 3,50 s). Essa metodologia permitiu a determinação da constante de dissociação do sistema ADB-BUTINACA/HSA, cujo valor obtido foi de 0,35 mM, conforme apresentado na FIGURA 61 e na TABELA 12.

Apesar desse valor de K_d ser aproximadamente dez vezes menor do que os determinados neste estudo para o MDMA e a N-etilpentilona, ele ainda indica uma baixa afinidade da ADB-BUTINACA pela HSA nas condições avaliadas, uma vez que ultrapassa o limite de 10^{-2} mM, valor comumente adotado como referência para interações de baixa afinidade (Ghuman *et al.*, 2005; Chen; Zaro; Shen, 2006).

FIGURA 61- CURVA DE TITULAÇÃO UTILIZANDO O $A_{STD0[L]}$ EM FUNÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE LIGANTE [L] PARA O COMPOSTO ADB - BUTINACA (50 mM DE PBS, 298 K).

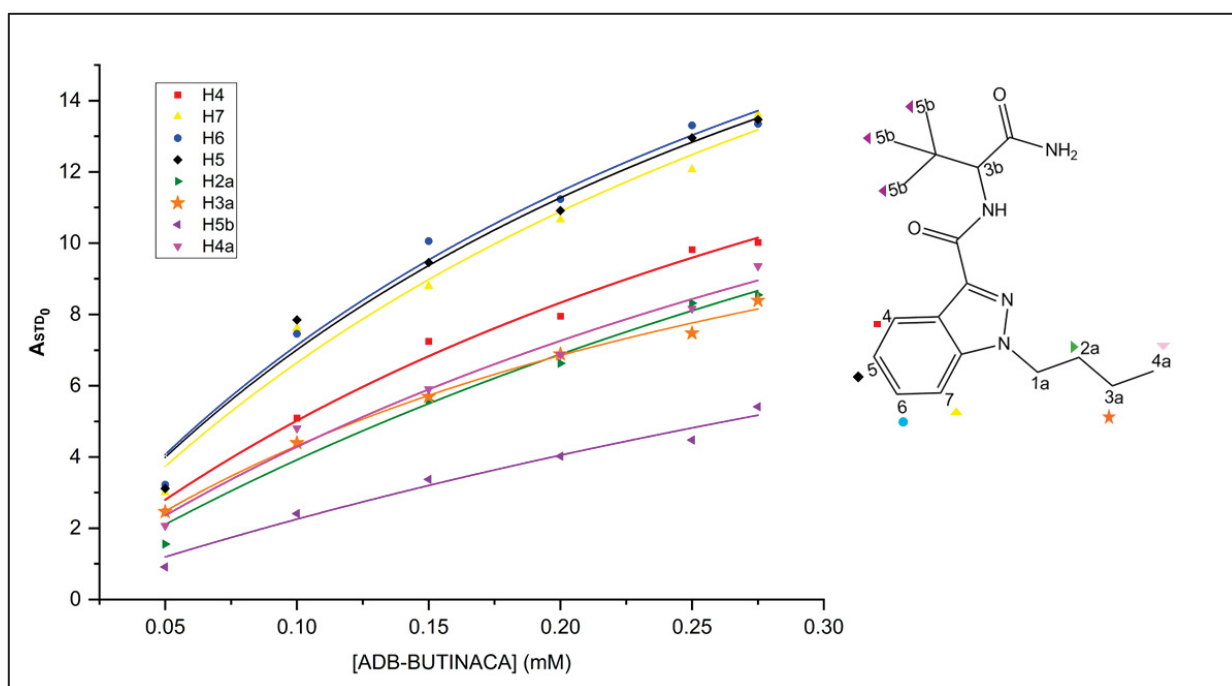


TABELA 12 - CONSTANTES DE DISSOCIAÇÃO (K_d) CALCULADAS UTILIZANDO OS VALORES DE A_{STD0} PARA ADB-BUTINACA (50 MM PBS, 298 K).

SINAL	$^1\text{H } \delta$ [ppm]	K_d (mM)	Σ (mM)
H4	8,34	0,38	0,10
H7	7,40	0,35	0,13
H6	7,40	0,30	0,08
H5	7,29	0,31	0,09
H2a	1,82	0,61	0,36
H3a	1,38	0,28	0,28
H5b	1,16	0,08	0,09
H4a	0,97	0,45	0,18
MÉDIA		0,35	0,15

Em um estudo realizado por Santos *et al.* (2025), foi avaliada a afinidade de ligação de seis canabinoides sintéticos à albumina sérica humana (HSA) por meio de cromatografia de afinidade líquida de alta eficiência. Dentre os compostos analisados, ao menos cinco pertenciam à classe das carboxamidas de indazol (5F-AMB, AB-PINACA, AMB-FUBINACA, AB-CHMINACA e ADB-FUBINACA), assim como a ADB-BUTINACA. Nesse trabalho, observou-se que os canabinoides sintéticos apresentaram uma taxa de ligação à HSA variando entre 98,7% e 99,9%. Essa elevada interação com a proteína plasmática pode ser atribuída, entre outros fatores, à maior lipofilicidade desses compostos. Nesse sentido, a literatura relata que o valor de $\log P$ da ADB-BUTINACA é de 3,18 (NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION, 2025), o que é superior aos valores relatados para o MDMA e a *N*-etilpentilona, o que evidencia seu caráter mais lipofílico e pode justificar sua maior afinidade com a HSA.

Apesar de não terem sido encontrados estudos que reportem diretamente os valores de K_d da ADB-BUTINACA, a literatura descreve esses dados para fitocanabinoides como o Δ^9 -tetraidrocanabinol (THC) e o canabidiol (CBD), cujos valores de K_d determinados por espectroscopia de fluorescência foram $<10^{-4}$ mM e $1,8 \times 10^{-3}$ mM, respectivamente (FANALLI *et al.*, 2011; LIU *et al.*, 2022). Assim, os resultados obtidos neste trabalho indicam que a ADB-BUTINACA apresenta uma

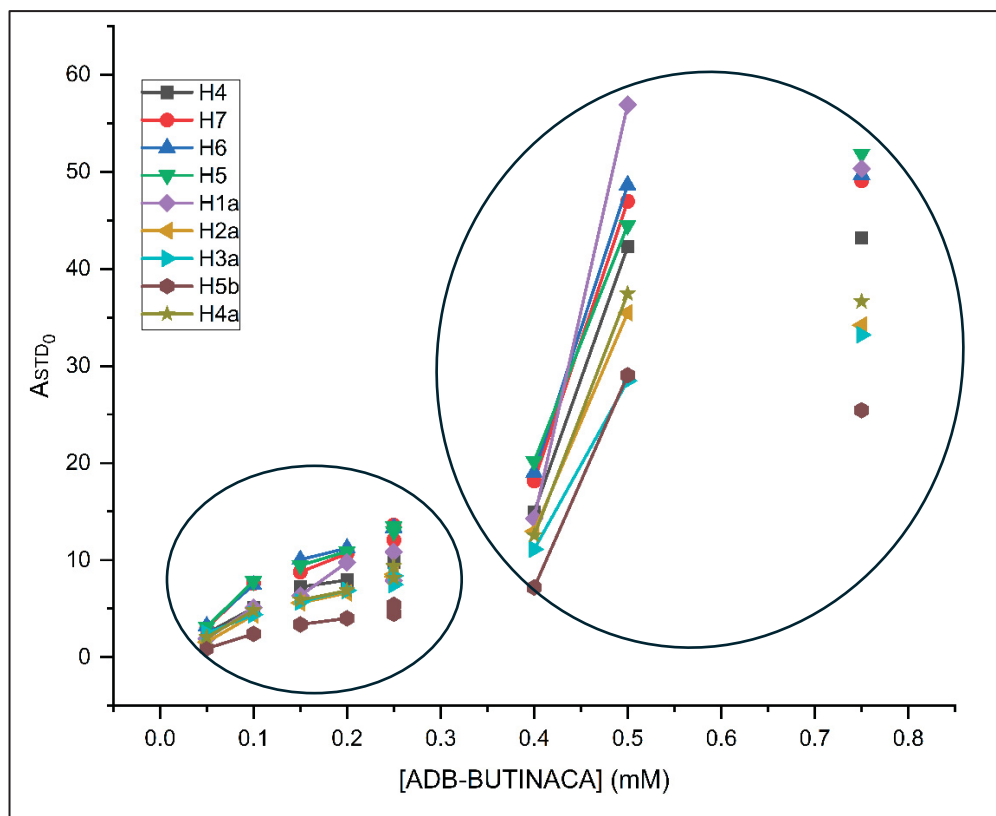
ligação mais fraca à HSA em comparação aos fitocanabinoides, o que é um achado relevante do ponto de vista farmacocinético. Isso porque, quanto maior a fração de droga livre — ou seja, não ligada a proteínas plasmáticas —, maior será, em princípio, a quantidade disponível para interagir com os receptores farmacológicos e exercer seus efeitos.

Cabe destacar que a faixa de concentração de ADB-BUTINACA em excesso variou entre 10 e 55 vezes a quantidade de HSA, o que difere das condições aplicadas às demais drogas estudadas — MDMA e N-etilpentilona —, nas quais o excesso de ligante variou de 20 a 100 vezes, conforme apresentado nas TABELAS 2 e 3 (seção 3.4.2.2). Conforme ilustrado na FIGURA 62, a curva de titulação obtida por meio do valor de $ASTD_0$ em função da concentração da ADB-BUTINACA revela duas regiões distintas: a primeira entre 0,05 mM e 0,25 mM (excesso de 10 a 55 vezes o valor de HSA), e a segunda entre 0,40 mM e 0,75 mM (excesso de 80 a 150 vezes). De modo geral, o gráfico apresenta uma tendência sigmoide, em vez de uma assíntota com platô bem definido. No entanto, ao se considerar apenas a primeira região, observa-se um comportamento compatível com uma curva assíntota, indicando que, teoricamente, a saturação seria atingida em torno de 0,27 mM — ou seja, com um excesso de ligante de aproximadamente 55 vezes a concentração da proteína. Todavia, a partir de 0,40 mM, os valores de $ASTD_0$ voltam a crescer, quase de forma linear (FIGURA 62).

Como já mencionada a ADB-BUTINACA é uma molécula lipofílica e de baixa solubilidade em água, desse modo as análises foram feitas em um sistema com 5% de DMSO a fim de favorecer a solubilidade desse canabinoide sintético, sem causar a desnaturação proteica. Todavia, entende-se que a presença de excesso de ligante em demasiado poderia levar a formação de agregados e interferir nos resultados de STD, haja vista que esses agregados poderiam se comportar como macromoléculas no experimento (Walpole et al., 2019). No entanto, esse não parece ser o caso neste estudo. Haja vista que ocorre um crescimento valores de $ASTD_0$ na faixa de concentração de 0,40 mM a 0,50 mM de excesso de ligante, o que sugere haver moléculas de ADB-BUTINACA disponível para a interação com a HSA, ou seja, livres e não agregadas. Todavia, na concentração de 0,75 mM de excesso, observa-se a diminuição no valor de $ASTD_0$. Essa redução possivelmente ocorreu por causa do

aumento da concentração de muitas moléculas de ADB-BUTINACA livres em solução, sem se ligar ao receptor, diluindo o sinal observado e reduzindo a eficiência da transferência de saturação (Angulo, Enríquez-Navas e Nieto, 2010).

FIGURA 62- CURVA DE TITULAÇÃO UTILIZANDO O $A_{STD0[L]}$ EM FUNÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE LIGANTE [L] PARA O COMPOSTO ADB - BUTINACA (50 mM DE PBS, 50 mM DE NaCl, 298 K).



Adicionalmente, os sinais observados no espectro não poderiam ser e agregados de ADB-BUTINACA, já que na região de saturação da proteína HSA (δ 0,5 ppm) não são observados sinais da ADB-BUTINACA, portanto, os sinais possivelmente refletem de fato a interação da ADB-BUTINACA com HSA.

Outra hipótese para o perfil sigmoide observado na curva de titulação da ADB-BUTINACA seria a presença de múltiplos sítios de ligação desse canabinoide à HSA, o que poderia, a partir de determinada concentração, desencadear um efeito alostérico. A HSA é conhecida por possuir diversos sítios de ligação distribuídos de forma assimétrica ao longo de sua estrutura tridimensional, os quais podem ser influenciados por alterações conformacionais induzidas por ligantes (Ghuman et al., 2005). No caso dos ácidos graxos, por exemplo, sabe-se que a HSA apresenta até

nove sítios de ligação distintos, cuja ocupação depende tanto da afinidade quanto do grau de saturação. Assim, os sítios FA 8 e FA 9 só são ocupados na presença de ácidos graxos de cadeia curta e após a saturação dos sítios de maior afinidade (Ashraf *et al.* 2023). De forma análoga, é plausível considerar que, após a saturação dos sítios primários de maior afinidade pela ADB-BUTINACA, o ligante comece a interagir com sítios secundários. Essa ocupação progressiva explicaria o comportamento sigmoide da curva, com a formação de uma assíntota representando a saturação inicial dos sítios principais, seguida por uma nova fase de ligação associada aos sítios de menor afinidade.

Na tentativa de compreender a interação entre a ADB-BUTINACA e a HSA, foi realizado um experimento de determinação do raio hidrodinâmico (R_h) utilizando a técnica de espalhamento dinâmico de luz (DLS), sob as mesmas condições empregadas nos experimentos de NMR-STD. O DLS é uma técnica que mede o movimento browniano das partículas em solução para estimar seu R_h , o qual representa o tamanho hidrodinâmico efetivo da partícula, levando em consideração sua interação com o solvente (Yang *et al.*, 2020).

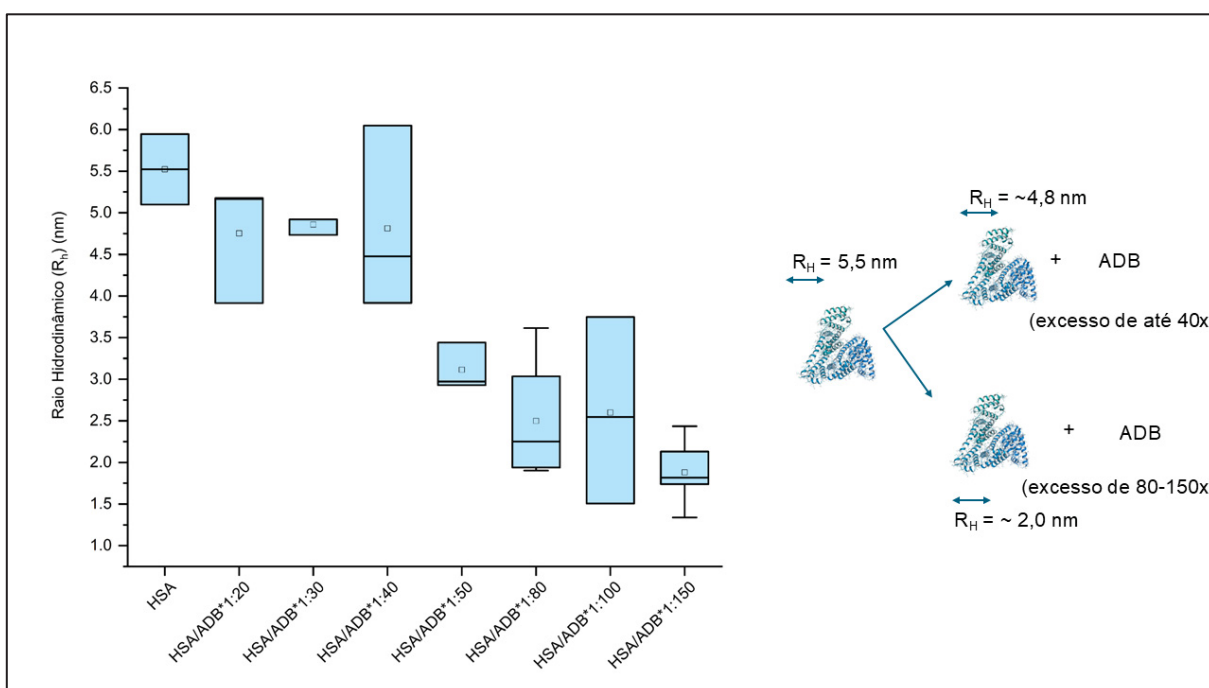
Por meio dessa técnica, observou-se que os valores médios de R_h do sistema HSA com ADB-BUTINACA, nas proporções proteína/ligante (P/L) de 1:20, 1:30, 1:40 e 1:50, foram próximos, mas ligeiramente menores que o R_h da proteína isolada, apresentando valores de 4,75 nm, 4,85 nm, 4,81 nm e 3,11 nm, respectivamente (FIGURA 63). O R_h da HSA isolada foi de $5,52 \pm 0,59$ nm, valor compatível com os dados previamente descritos na literatura de tamanho da HSA monomérica (Bardik *et al.*, 2012; Yang *et al.*, 2020).

Observa-se ainda que, nas proporções com maior excesso de ADB-BUTINACA (1:80, 1:100 e 1:150), os valores de R_h do sistema tornaram-se progressivamente menores e mais distantes do valor obtido para a proteína isolada, com resultados de 2,49 nm, 2,59 nm e 1,87 nm, respectivamente. Esse comportamento pode indicar mudanças estruturais relacionadas ao excesso de ligante.

Em um trabalho realizado por Wang *et al.* (2020), por meio de modelos teóricos de *docking* molecular, observou-se alterações no raio de giro (R_g) - uma

medida da distribuição da massa de uma partícula em relação ao seu centro de massa – da interação metilferulato (MF) com HSA. O valor médio de R_g do sistema de interação HSA–MF foi de $27,45 \pm 0,23$ Å, enquanto da HSA pura foi de $28,37 \pm 0,16$ Å, indicando que a presença do MF causou uma contração do HSA. Desse modo, a assim como ocorreu com metilferulato, a interação com a ADB-BUTINACA parece alterar a conformação da proteína.

FIGURA 63 – RAO HIDRODINÂMICO DA HSA E NA PRESENÇA DA ADB-BUTINACA.



LEGENDA: Determinação do raio hidrodinâmico da HSA puro (5×10^{-3} mM) e na presença de ADB-BUTINACA em diferentes taxas de excesso: 1:20 (0,10 mM); 1:30 (0,15 mM); 1:40 (0,20 mM); 1:50 (0,25 mM); 1:80 (0,40 mM); 1:100 (0,50 mM) e 1:150 (0,75mM).

É importante destacar que a faixa de concentração de excesso de ADB-BUTINACA na qual se observa a maior redução no R_h , entre 0,4 e 0,75 mM, coincide com a região do gráfico da FIGURA 61 em que ocorre o segundo aumento nos valores de $ASTD_0$, logo após a formação da assíntota. Esse achado sugere uma possível correlação entre a redução expressiva do R_h e o novo incremento na taxa de $ASTD_0$. Tal observação reforça a hipótese de que a ADB-BUTINACA interage com múltiplos sítios de ligação na HSA, o que pode resultar em alterações conformacionais na estrutura da proteína. Além disso, a medida que mais ADB-BUTINACA se liga ao HSA, sua estrutura fica mais lipofílica, reduzindo as interações da macromolécula com a moléculas de água, e consequentemente, redução do R_h .

Outra metodologia analítica utilizada para avaliar a alteração conformacional entre a interação proteína e ligante é a técnica do dicroísmo circular (DC). A espectroscopia de dicroísmo circular (DC) é uma técnica sensível que permite monitorar alterações conformacionais na albumina sérica humana (HSA) decorrentes da ligação com pequenos ligantes. A análise espectral de DC permite inferir se o ligante estabiliza, desnatura ou causa reorganizações alostéricas na estrutura da HSA. Como a HSA é uma proteína rica em estrutura α -helicoidal, com bandas características em 208 e 222 nm, variações na intensidade ou forma dessas bandas podem indicar mudanças estruturais induzidas pelo ligante (Zsila, 2013). Todavia devido a intensa absorção da ADB-BUTINACA na região ultravioleta (UV) distante (190 – 250 nm), impossibilitou a avaliação da alteração de conformação da HSA na presença de ADB-BUTINACA por essa técnica (ANEXO 2).

4.2.4 Determinação do sítio de ligação da ADB-BUTINACA ao HSA

O mapeamento do epítopo de ligação da albumina sérica humana, ou seja, a identificação do sítio de interação da ADB-BUTINACA com a proteína, foi realizado por meio de experimentos de NMR-STD com sondas competitivas. A HSA é composta por 585 resíduos de aminoácidos distribuídos em três domínios, e apresenta três sítios principais de ligação a drogas: sítio I (subdomínio IIA), sítio II (subdomínio IIIA) e sítio III (subdomínio IB). Varfarina, diazepam e lidocaína são sondas competitivas clássicas para os sítios I, II e III, respectivamente, sendo amplamente utilizadas para determinar sítios de ligação de compostos bioativos de forma rápida e eficiente (Ghuman *et al*, 2005; Wang *et al*, 2020).

Neste estudo, os espectros de NMR-STD competitiva estão apresentados na FIGURA 64. Os sinais de STD referentes às três sondas foram claramente observados, confirmando sua interação com a HSA. Durante o experimento, a concentração da ADB-BUTINACA foi mantida constante (0,15 mM), enquanto as concentrações das sondas foram ajustadas em dois níveis: 0,15 mM e 0,27 mM. Após a aquisição dos espectros, avaliou-se a alteração na intensidade dos sinais dos hidrogênios da ADB-BUTINACA na presença e ausência das sondas competidoras. Para essa análise, foram considerados apenas os sinais dos hidrogênios que não

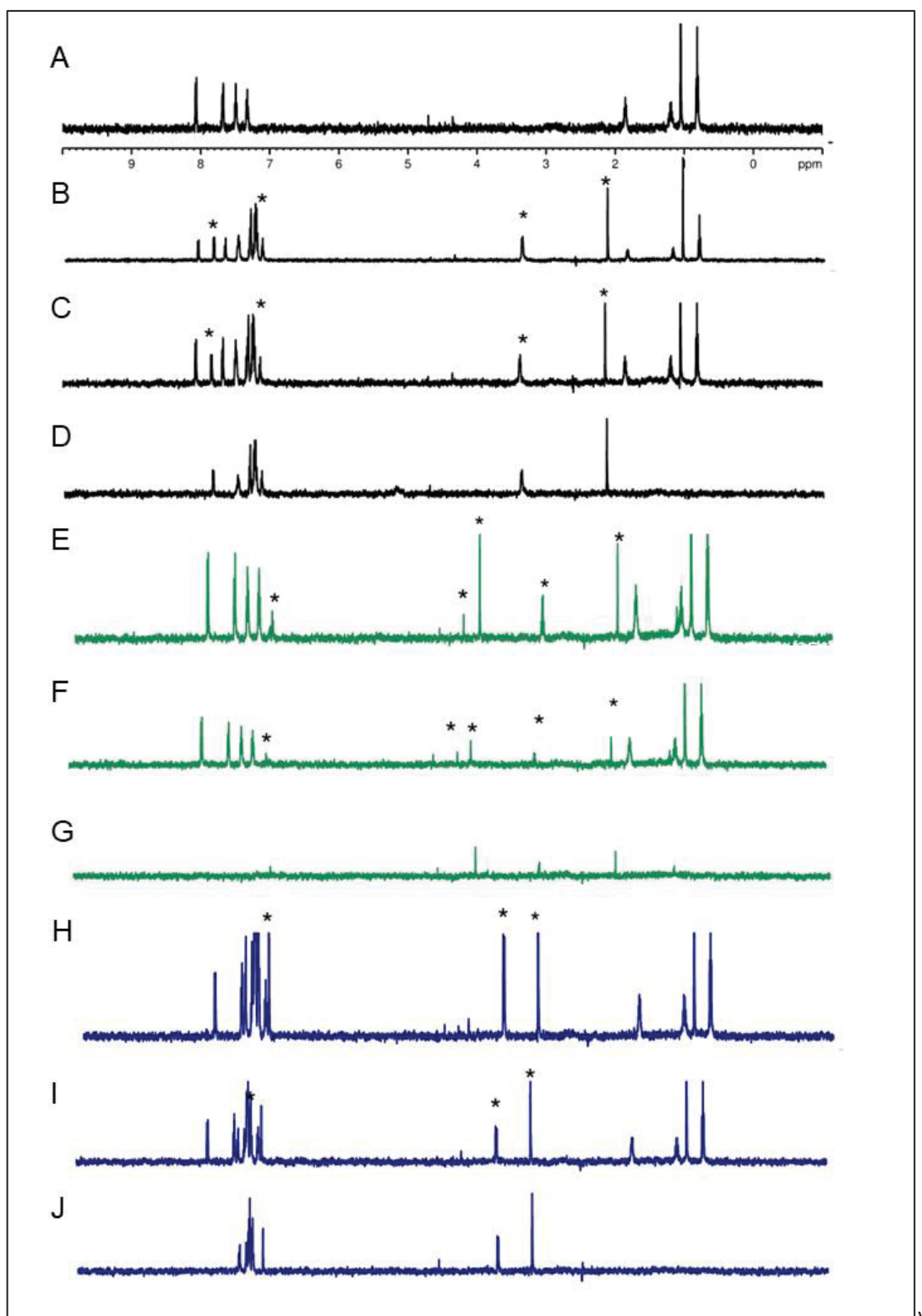
apresentavam sobreposição com os das sondas. Os valores de A_{STD} foram calculados conforme a EQUAÇÃO 1 (Seção 2.2.3.1) e estão apresentados nas TABELAS 13.

Observou-se que, na proporção de 1:1 entre ADB-BUTINACA (0,15 mM) e as sondas (varfarina, diazepam e lidocaína), os valores de A_{STD} da ADB-BUTINACA apresentaram leve redução em relação ao sistema sem competidores. Esse comportamento sugere uma competição entre a ADB-BUTINACA e os três ligantes clássicos, indicando uma possível interação do canabinoide sintético com os três sítios de ligação da HSA.

A utilização de sondas competidoras para identificar os sítios de ligação entre proteínas e ligantes é amplamente descrita na literatura. Em um estudo que investigou a interação entre a vitamina B12 e a albumina sérica humana (HSA) por meio de NMR-STD, observou-se redução dos sinais na presença de varfarina (sítio I) e lidocaína (sítio III), sugerindo competição e, portanto, provável interação da vitamina B12 nesses sítios. Por outro lado, nenhuma alteração foi detectada na presença de ibuprofeno (sítio II), indicando ausência de interação nesse local (Sun et al., 2021). De forma semelhante, Wang *et al.* (2020) demonstraram que o metilferulato apresentou redução nos sinais de NMR-STD quando incubado com varfarina e ibuprofeno, o que indica que essa molécula pode interagir com os sítios I e II da HSA. Mais recentemente, Holowinski e Dybowski (2024) relataram que as catinonas 3-clorometcatinona e 4-clorometcatinona apresentaram diminuição dos sinais de NMR-STD na presença de varfarina e diazepam, sugerindo que essas substâncias também interagem com sítios I e II da HSA, respectivamente.

A hipótese de interação de ADB-BUTINACA com os sítios I, II e III da HSA é reforçada pelos dados obtidos nos experimentos de docking molecular (FIGURA 65). Nas análises de docking e simulações de dinâmica molecular foram conduzidas com o objetivo de investigar a afinidade da ADB-BUTINACA pelos sítios I, II e III da HSA. Os resultados revelaram energias livre de ligação (ΔG) apresentavam valores próximas para os três sítios: -5,1 kcal/mol (sítio I), -4,9 kcal/mol (sítio II) e -4,7 kcal/mol (sítio III). Embora o sítio I tenha apresentado o menor valor de ΔG , a diferença em relação aos demais sítios é pouco significativa, indicando que não há uma preferência marcada da ADB-BUTINACA por um sítio específico da HSA.

FIGURA 64 – EXPERIMENTO DE COMPETIÇÃO POR SÍTIO POR RMN STD.



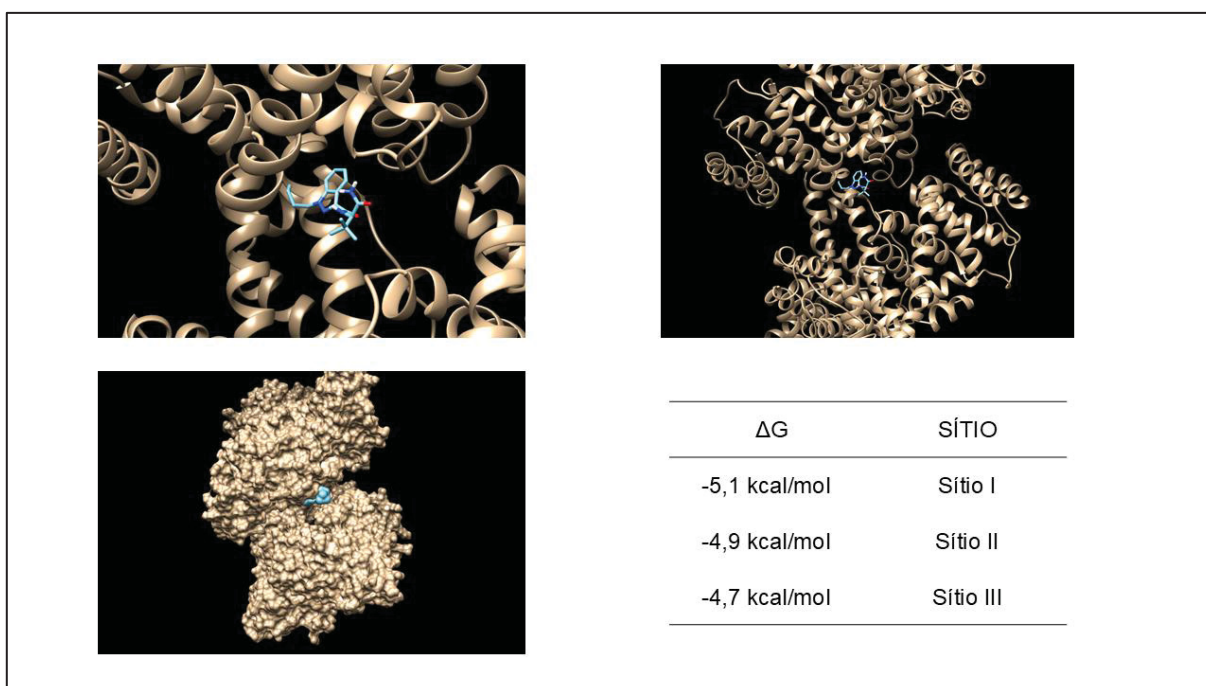
LEGENDA Experimentos de RMN STD por competição de sítio com varfarina (B-D), lidocaína (E-G) e diazepam (H-J), onde D, G e J são os espectros de RMN de ^1H para as três sondas. Os sinais das sondas foram indicados pelo símbolo (*) nos espectros de RMN de STD. $[\text{HSA}] = 5 \mu\text{M}$, $[\text{ADB}] = 0,15\text{mM}$, $[\text{Sondas}] = 0,15 \text{ mM} / 0,275 \text{ mM}$, $\text{pH} = 7,2$; $T = 298 \text{ K}$.

TABELA 13 – VALORES DE ASTD NA PRESENÇA DE VARFARINA, DIAZEPAM E LIDOCAÍNA.

ASTD						
H	ADB-BUTINACA (a)	ADB-BUTINCA 0,15Mm		ASTD COM VARFARINA/ ASTD (%)		
		Varfarina 0,15mM (b)	Varfarina 0,275mM (c)	b/a	c/a	c/b
H4	5,6	4,4	5,9	78,3	105,0	134,1
H7	6,3	4,3	7,8	68,0	123,3	181,3
H6	-	-	-	-	-	-
H5	-	-	-	-	-	-
H2a	3,5	2,7	1,96	77,1	56,0	72,6
H3a	3,9	2,9	1,1	74,9	28,4	37,9
H5b	1,8	1,3	2,7	71,9	149,5	207,6
H4a	4,5	3,2	5,9	71,2	131,3	184,3
			Média	73,6	98,9	136,3
ASTD						
H	ADB-BUTINACA (a)	ADB-BUTINCA 0,15Mm		ASTD COM DIAZEPAM/ ASTD (%)		
		Diazepam 0,15mM (b)	Diazepam 0,275mM (c)	b/a	c/a	c/b
H4	5,6	4,3	5	76,5	89,0	116,3
H7	6,3	4,9	5,3	77,4	83,8	108,1
H6	-	-	-	-	-	-
H5	6,4	5,2	5,3	80,0	81,6	101,9
H2a	3,4	2,9	3,2	83,6	92,2	110,3
H3a	3,8	2,8	3,3	72,3	85,2	117,8
H5b	1,8	1,5	1,7	83,1	94,1	113,3
H4a	4,4	3,3	3,9	73,5	86,8	118,2
			Média	78,1	87,5	112,3
ASTD						
H	ADB-BUTINACA (a)	ADB-BUTINCA 0,15Mm		ASTD COM LIDOCAÍNA/ ASTD (%)		
		Lidocaína 0,15mM (b)	Lidocaína 0,275mM (b)	b/a	c/a	c/b
H4	5,6	5,9	5,6	105,0	99,6	94,9
H7	6,3	6,2	5,9	98,0	93,3	95,2
H6	6,9	6,5	6,4	93,2	91,8	98,4
H5	6,4	6,4	6,3	98,5	97,0	98,4
H2a	3,4	3,8	3,8	109,6	109,6	100,0
H3a	3,8	2,4	1,2	61,9	30,9	50,0
H5b	1,8	1,8	1,9	99,6	105,2	105,5
H4a	4,4	4,4	4,2	97,9	93,5	95,4
			Média	95,5	90,1	92,2

LEGENDA: *Sobreposição de sinais da sonda varfarina com a ADB-BUTINACA

FIGURA 65 – SIMULAÇÃO DE INTERAÇÃO DA ADB-BUTINACA AO NO SÍTIO I.



LEGENDA: ADB-BUTINACA representada em azul e HSA em dourado.

Patel et al. (2017) observaram, por meio de estudos de modelagem molecular, que a catinona mefedrona apresenta predileção pelo sítio I da albumina sérica bovina (BSA). De forma semelhante, o anti-hipertensivo telmisartana demonstrou interação exclusiva com o sítio I da HSA, também com base em análises de *docking* molécula (Bratty 2020). Esses achados contrastam com os resultados obtidos para a ADB-BUTINACA, cujos ensaios de modelagem e competição com sondas indicam interação com múltiplos sítios de ligação na HSA. Essa hipótese é reforçada pelo perfil sigmoide da curva de A_{STD_0} e pela acentuada redução no raio hidrodinâmico (R_h) observada em concentrações específicas, sugerindo a ocupação sequencial de diferentes domínios e possíveis alterações conformacionais da proteína.

Diversos estudos demonstram que a ligação de fármacos clássicos aos principais sítios da albumina sérica humana (HSA) pode desencadear efeitos alostéricos, modificando a afinidade de ligação de outras moléculas. A varfarina, por exemplo, que se liga preferencialmente ao sítio I (Sudlow I), é conhecida por induzir alterações conformacionais na HSA que reduzem a afinidade de ligantes no sítio II, caracterizando uma cooperação negativa intersítio (The; Carter, 1992). Segundo Ascenzi et al. (2011), tanto a varfarina quanto o ibuprofeno, ao interagirem com o sítio

FA2, podem induzir mudanças estruturais que interferem na coordenação do grupo heme, retardando a nitrosilação da HSA-heme-Fe (III).

O diazepam, um ligante clássico do sítio II, também apresenta interações cruzadas com o sítio I, reforçando a hipótese de alosterismo intramolecular entre domínios distintos da HSA (Zsila et al., 2007). Além disso, estudos indicam que determinados fármacos podem facilitar ou dificultar a ligação de outras substâncias à HSA. Em ensaios de competição, observou-se que a vitamina C aumentou a afinidade da carbamazepina à HSA, enquanto o paracetamol teve o efeito oposto, diminuindo essa afinidade (Thomas et al., 2023).

Em um estudo recente, Jayaraj et al. (2021) demonstraram que a testosterona interage com múltiplos sítios de ligação acoplados alostericamente na HSA. Esses sítios são compartilhados com ácidos graxos livres, os quais podem deslocar a testosterona da proteína em diferentes condições fisiológicas ou patológicas, afetando diretamente sua biodisponibilidade.

Embora menos investigada sob a ótica alostérica, a lidocaína tem sido descrita como capaz de induzir modificações conformacionais locais na HSA que, ainda que de forma indireta, podem influenciar interações em sítios distantes (Hein *et al.*, 2010). Esses dados reforçam a importância dos efeitos alostéricos na modulação da ligação fármaco-HSA, os quais podem impactar significativamente a distribuição, disponibilidade e eficácia terapêutica de medicamentos coadministrados.

Conforme demonstrado na Tabela 13, o aumento da concentração de lidocaína para 0,275 mM promoveu uma redução ainda mais significativa nos valores de A_{STD} dos sinais de hidrogênio da ADB-BUTINACA, quando comparados aos valores obtidos para o canabinoide na ausência da lidocaína e na presença de 0,15 mM do anestésico. Esse resultado reforça a hipótese de competição entre as duas moléculas pelo sítio III (subdomínio IB) da HSA, indicando uma provável interação da ADB-BUTINACA com esse mesmo sítio de ligação.

De forma oposta, para os sítios I e II, o aumento da concentração dos competidores resultou, curiosamente, em elevação dos sinais de A_{STD} da ADB-BUTINACA, mesmo considerando que esses competidores possuem, em teoria, maior

afinidade pela HSA que a ADB-BUTINACA (Faroongsarng 2016; Ràfols et al, 2018). Uma possível explicação para esse comportamento é a ocorrência de modulação alostérica positiva: a ocupação dos sítios I ou II por varfarina ou diazepam pode induzir alterações conformacionais na HSA que favoreçam, em vez de prejudicar, a ligação da ADB-BUTINACA a sítios alternativos, como o sítio III (IB) ou aos sítios de ácidos graxos (FA).

Santos *et al.* (2025), por meio de ensaios de competição cromatográfica e análises de *docking molecular*, observaram uma predileção de canabinoides sintéticos pelo sítio I do HSA, com valores de energia livre de ligação variando entre -8,2 e -9,6 kcal/mol. Ainda, nos ensaios relacionados ao sítio II do HSA, identificaram que compostos como 5F-AMB, AB-PINACA e AMB-FUBINACA não competem com L-triptofano, mas interagem alostericamente com (S)-ibuprofeno, o que reforça a existência de efeitos alostéricos modulando as interações com a HSA. O composto AB-CHMINACA, por sua vez, demonstrou afinidade por ambos os sítios I e II, competindo com varfarina e L-triptofano, além de exibir modulação alostérica com (S)-ibuprofeno.

Apesar da escassez de estudos sobre canabinoides sintéticos e suas interações com a HSA, esses achados indicam que o alosterismo é uma característica presente e relevante nesse grupo de compostos. Desse modo, os resultados obtidos, dão indícios de uma interação da ADB-BUTINACA com os três principais sítios da HSA, apresentando comportamento compatível com modulação alostérica induzida por varfarina e diazepam. Em outras palavras, a presença desses ligantes poderia favorecer a ligação da ADB-BUTINACA em sítios alternativos, de forma dose-dependente. Todavia, seria interessante a realização de mais estudos, com uso de outras sondas competidoras e análise de A_{STD} em mais concentrações para confirmação do perfil de interação.

É relevante destacar a importância dos achados obtidos neste estudo, especialmente considerando o contexto do uso concomitante de drogas lícitas e ilícitas. Fármacos como lidocaína e diazepam são amplamente utilizados nesse cenário. A lidocaína, por exemplo, é um diluente clássico em amostras de cocaína, frequentemente identificado em análises forenses (Pichini *et al.*, 2017). Enquanto os

benzodiazepínicos, como o diazepam, são comumente administrados em contextos clínicos de intoxicação aguda para conter episódios de agitação psicomotora e crises convulsivas associadas ao uso de estimulantes ou canabinoides sintéticos (De Oliveira *et al.*, 2023)

A possível competição entre fármacos e a ADB-BUTINACA pelos sítios de ligação na albumina sérica humana pode impactar significativamente sua farmacocinética. A ocupação preferencial de sítios alostéricos, decorrente da ligação do diazepam ao sítio II, por exemplo, poderia reduzir a fração livre da ADB-BUTINACA na circulação, afetando sua distribuição e ação farmacodinâmica. Isso implicaria em uma maior permanência da ADB-BUTINACA no organismo, podendo desencadear efeitos farmacológicos menos previsíveis — o que não seria desejável em um contexto clínico de intoxicação por canabinoides sintéticos. Embora o tetrahydrocannabinol (THC) não apresente evidência de competição significativa com o diazepam pelo sítio II da HSA (Fanali *et al.*, 2012), os dados obtidos neste estudo sugerem que a ADB-BUTINACA pode interagir com esse sítio, evidenciando comportamentos distintos entre fitocabinoides e canabinoides sintéticos.

Além disso, a constante de dissociação (K_d) estimada para a ADB-BUTINACA foi superior a 10^{-2} mM, o que caracteriza uma ligação fraca à HSA. Estudos anteriores indicam que compostos com baixa afinidade podem se associar a regiões não canônicas da proteína ou apresentar múltiplos modos de ligação, refletindo em uma menor especificidade por sítios clássicos (Wenskowsky *et al.*, 2022). Essa característica pode contribuir para um perfil farmacocinético mais variável, sobretudo em situações de policonsumo ou interação medicamentosa. Por fim, embora mais estudos sejam necessários para caracterizar com maior precisão o perfil de ligação da ADB-BUTINACA à HSA e suas possíveis implicações farmacológicas, os achados deste trabalho fornecem indícios importantes da complexidade dessas interações.

5 CONCLUSÃO

A identificação e caracterização de novas substâncias psicoativas ainda representam um desafio relevante tanto no Brasil quanto no cenário internacional, devido à constante ocorrência de compostos inéditos e à escassez de dados toxicológicos. Este estudo contribui para o enfrentamento dessa problemática ao reunir, analisar e interpretar um amplo conjunto de evidências forenses oriundas do estado do Paraná, no período de 2014 a 2024.

Foram examinados 3918 laudos periciais e resultantes de 993 requisições, culminando na identificação de 53 diferentes NSP — com predominância de compostos das classes das feniletilaminas e dos canabinoides sintéticos. Observou-se uma diversificação crescente ao longo do tempo, com destaque recente para a elevação na detecção de NBOHs, MDA e LSD. Essas mudanças refletem não apenas a dinâmica do mercado ilícito, mas também possíveis impactos regulatórios e modificações nas cadeias de produção e distribuição. Geograficamente, as apreensões se concentraram em centros urbanos mais populosos, enquanto áreas de fronteira não apresentaram protagonismo, sugerindo a necessidade de investigações direcionadas às rotas de entrada e distribuição local. A sazonalidade observada nas apreensões e a prevalência de canabinoides sintéticos impregnados em papel, especialmente no contexto prisional, ilustram a influência de fatores socioculturais e logísticos sobre os padrões de consumo.

Do ponto de vista institucional, o estudo também promoveu avanços operacionais, ao eliminar o passivo de análises periciais pendentes envolvendo as matrizes "selo" (até 2024) e "ecstasy" (até 2020), algumas das quais remontavam a mais de uma década. A atualização e expansão das bibliotecas espectrais dos instrumentos analíticos contribuíram para a melhoria da eficiência forense, reduzindo custos, otimizando recursos e garantindo maior precisão nas identificações.

Adicionalmente, a pesquisa abordou aspectos toxicológicos relevantes das substâncias mais frequentes, incluindo o estudo da interação com a albumina sérica humana. Foram determinadas, pela primeira vez, as constantes de dissociação para a ADB-BUTINACA, MDMA e N-etilpentilona, todas com valores inferiores a 10^{-2} mM,

indicando baixa afinidade, em consonância com dados previamente descritos para outras drogas sintéticas.

Notavelmente, os achados sugerem que a ADB-BUTINACA interage com os três principais sítios de ligação da HSA, com indícios de modulação alostérica dose-dependente com o medicamento varfarina e diazepam. Tal evidência reforça a necessidade de aprofundar os estudos farmacocinéticos desses compostos, considerando possíveis interações competitivas com fármacos comumente utilizados em contextos de intoxicação e emergência médica.

Em suma, este estudo fornece uma base inédita sobre o perfil das NSP no Paraná, conciliando dados forenses, legislativos e toxicológicos, e reafirma a importância de ações integradas entre ciência, política pública e justiça criminal no enfrentamento dessa crescente ameaça à saúde pública.

5.1 RECOMENDAÇÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

A manutenção e a ampliação da biblioteca espectral forense requerem continuidade, uma vez que novas substâncias psicoativas (NSP) são identificadas anualmente. Como demonstrado no presente estudo, o perfil químico das apreensões é sazonal, o que reforça a necessidade de monitoramento contínuo para subsidiar políticas públicas eficazes.

Além disso, recomenda-se o aprofundamento dos estudos de interação com a albumina sérica humana, dada a escassez de dados e a ampla circulação dessas substâncias no mercado ilícito. Especificamente, sugere-se a determinação da constante de dissociação do MDA, cuja prevalência tem aumentado nas apreensões no estado, bem como a ampliação dos ensaios envolvendo MDMA e N-etilpentilona. A identificação dos sítios de ligação desses derivados anfetamínicos à HSA seria especialmente relevante para compreender seus perfis farmacocinéticos.

No caso da ADB-BUTINACA, novos experimentos utilizando diferentes concentrações de sondas competitivas, bem como a aplicação de sondas alternativas, poderiam elucidar com maior precisão os sítios de interação com a HSA. Tais dados são fundamentais para compreender os possíveis efeitos farmacocinéticos e

toxicológicos dessa substância. Complementarmente, estudos de modelagem molecular podem contribuir para a compreensão da modulação alostérica e das alterações conformacionais induzidas na proteína.

Por fim, investigações mais aprofundadas sobre as rotas de tráfico de drogas sintéticas são cruciais para orientar a alocação de recursos públicos na contenção da entrada dessas substâncias no país. Também se faz necessário explorar os fatores que efetivamente influenciam o mercado de drogas, como características populacionais e impactos da legislação, a fim de avaliar o real efeito das medidas de controle sobre a dinâmica desse mercado ilícito.

REFERÊNCIAS

ADAMOWICZ, P.; ZUBA, D.; BYRSKA, B. Fatal intoxication with 3-methyl-N-methylcathinone (3-MMC) and 5-(2-aminopropyl)benzofuran (5-APB). **Forensic Science International**, v. 245, p. 126–132, 1 dez. 2014.

ADAMS, A. J. *et al.* “Zombie” Outbreak Caused by the Synthetic Cannabinoid AMB-FUBINACA in New York. **New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 3, p. 235–242, 19 jan. 2017.

ABIEDALLA, Y.; DERUITER, J.; CLARK, R. GC–MS, GC–MS/MS and GC-IR differentiation of carbonyl modified analogues of MDPV. *Forensic Chemistry*, v. 3, p. 58-68, 2017.

ANVISA. Resolução RDC N° 175, de 15 de setembro de 2017. Dispõe sobre a atualização do Anexo I (Listas de Substâncias Entorpecentes, Psicotrópicas, Precursoras e Outras sob Controle Especial) da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 15 set. 2017. Disponível em: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2017/rdc0175_15_09_2017.pdf>. Acesso em: 27 jun. 2025.

ANVISA. **Informe técnico sobre o fenômeno das novas substâncias psicoativas no Brasil: 2019–2020**. Brasília: ANVISA, 2020. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/controlados/publicacoes/nps_informe_tecnico_2019_2020.pdf. Acesso em: 7 ago. 2024.

ANVISA. Resolução RDC nº 581, de 2 de dezembro de 2021. Dispõe sobre a atualização do Anexo I (Listas de Substâncias Entorpecentes, Psicotrópicas, Precursoras e Outras sob Controle Especial) da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998. **Diário Oficial do União**, Brasília, DF, dez 2021. Disponível em: <https://anvisa.legis.datalegis.net/action/ActionDatalegis.php?acao=abrirTextoAto&tipo=RDC&numeroAto=00000581&seqAto=000&valorAno=2021&orgao=RDC/DC/ANVISA/MS&codTipo=&desItem=&desItemFim=&cod_menu=1696&cod_modulo=134&pesquisa=true>. Acesso em: 27 jun. 2025

ANVISA. Gerência Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária. **Orientação sobre a classificação genérica de substâncias proscritas: classe estrutural dos canabinoides sintéticos**. Brasília, DF, 2 de set 2022a. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/controlados/novas-substancias>>. Acesso em: 22 ago. 2024a.

ANVISA. Gerência Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária. **Orientação sobre a classificação genérica de substâncias proscritas: classe estrutural das catinonas sintéticas**. Brasília, DF, 2 de set 2022b. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/controlados/novas-substancias>

br/assuntos/medicamentos/controlados/novas-substancias. Acesso em: 22 ago. 2024b.

ANVISA. Gerência Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária. **Orientação sobre a classificação genérica de substâncias proscritas: classe estrutural das fenetilaminas**. Brasília, DF, 2 de jan. 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/controlados/novas-substancias>. Acesso em: 22 ago. 2024b.

ANVISA. **Novas Substâncias Psicoativas (NSP)**. Brasília, 2025. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/controlados/novas-substancias>. Acesso em: 22 mar. 2025.

ALMEIDA, N. S. **Desenvolvimento e validação de metodologias para quantificação de 3,4 metilenodioximetanfetamina (MDMA) em comprimidos de ecstasy por cromatografia gasosa e ressonância magnética nuclear**. 2016. xvi, 120 f., il. Dissertação (Mestrado em Química) — Universidade de Brasília, Brasília, 2016.

ALSAMAMRA, H. *et al.* Spectroscopic Investigation of Procaine Interaction with Human Serum Albumin. **Journal of Biomedical Sciences**, v. 07, n. 03, p. 1–10, 2018.

ALVES, V. L. *et al.* Highly sensitive screening and analytical characterization of synthetic cannabinoids in nine different herbal mixtures. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 413, 2021.

ALZU'BI, A. *et al.* The synthetic cannabinoids menace: a review of health risks and toxicity. **European Journal of Medical Research**, v. 29, n.49 , 12 jan. 2024.

ANGULO, J.; ENRÍQUEZ-NAVAS, P. M.; NIETO, P. M. Ligand-receptor binding affinities from saturation transfer difference (STD) NMR. **Chemistry - A European Journal**, v. 16, n. 26, p. 7803–7812, 12 jul. 2010.

ANTANASIJEVIC, A.; RAMIREZ, B.; CAFFREY, M. Comparison of the sensitivities of WaterLOGSY and saturation transfer difference NMR experiments. **Journal of Biomolecular NMR**, v. 60, n. 1, p. 37–44, 2014.

APACHIMSKE, S. **Análises físico e químicas dos comprimidos de ecstasy apreendidos no município de São Paulo**. 2009. 160 f. Tese (Doutora em Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo, Programa de Pós-graduação em Toxicologia e Análises Toxicológica, São Paulo, 2009.

ASCENZI, P. *et al.* Ibuprofen and warfarin modulate allosterically ferrous human serum heme-albumin nitrosylation. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 411, n. 1, p. 185 -189, 2011.

ASHRAF, S.; QAISER, H.; TARIQ, S.; KHALID, A.; MAKEEN, H. A.; ALHAZMI, H. A.; UL-HAQ, Z. Unraveling the versatility of human serum albumin - A comprehensive

review of its biological significance and therapeutic potential. **Curr Res Struct Biol**, v. 27, n. 6, 2023.

BARDIK, V. Light scattering study of human serum albumin in pre-denaturation: Relation to dynamic transition in water at 42°C, **Journal of Molecular Liquids**, v.176, 2012.

BAILEY, D. N. Cocaine and cocaethylene binding in human serum. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 104, n. 2, p. 180–186, 1995.

BARBOSA, L. C. A. **Espectroscopia no Infravermelho na caracterização de compostos orgânicos**. 1ª edição ed. Viçosa: UFV, 2007.

BATISTIC, Frana Katica *et al.* Analysis of Google Trends to monitor new psychoactive substance. Is there an added value? **Forensic Science International**, v. 326, 1 set. 2021.

BOFF, B. S. *et al.* New psychoactive substances (NPS) prevalence over LSD in blotter seized in State of Santa Catarina, Brazil: A six-year retrospective study. **Forensic Science International**, v. Volume 306, jan. 2020.

BOJESEN, I. N.; SCHMIDT, L. C. Protein binding of CNS drugs: implications for drug-drug interactions and neurotoxicity. **Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology**, v. 18, n. 7, p. 425–440, 2022.

BOWDEN-JONES, O.; ABDULRAHIM, D. **Club Drugs and Novel Psychoactive Substances**. Cambridge: Cambridge University Press, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. **Portaria nº 344, de 12 de maio de 1998. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial**. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, 13 maio 1998. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-n-344-de-12-de-maio-de-1998-3151653>. Acesso em: 7 ago. 2025.

BRASIL. **DECRETO-LEI Nº 3.689, de 3 de outubro de 1941. Código de Processo Penal**. Diário Oficial da União. BRASIL, 1941.

BRATTY, M.A. Spectroscopic and molecular docking studies for characterizing binding mechanism and conformational changes of human serum albumin upon interaction with Telmisartan. **Saudi Pharm J**, v. 28, n. 6, p. 729-736, jun 2020. doi: 10.1016/j.jsps.2020.04.015.

BUJALSKI, M.; WIECZOREK, Ł.; SIEROSŁAWSKI, J. Risk perception and risk aversion among people who use New Psychoactive Substances. **International Journal of Drug Policy**, v. 97, 1 nov. 2021.

BULCÃO, R. *et al.* Revisão. **Quim Nova**, v. 35, n. 1, p. 149–158, 2012.

- CAMPOS, E. G. de; FARRAR, D. G.; KROTULSKI, A. J. Identification of ADB-5'Br-BINACA in plant material and analytical characterization using GC-MS, LC-QTOF-MS, NMR and ATR-FTIR. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 247, 2024.
- CHAN, S.; WU, J.; LEE, B.. Fatalities related to new psychoactive substances in Singapore—A case series. **Forensic Science International**, v. 304, 1 nov. 2019.
- CHEN, X.; ZARO, J. L.; SHEN, W. C. *Molecular mechanisms of drug–albumin interactions: implications for drug delivery*. *Current Drug Metabolism*, v. 7, n. 5, p. 505–512, 2006.
- CORMICK, J. *et al.* A survey of novel MDA and MDMA precursors by isotope ratio mass spectrometry. **Forensic Chemistry**, v. 24, 1 jun. 2021.
- CORMICK, J. *et al.* The synthesis of MDA from helional and characterisation by isotope ratio mass spectrometry. **Forensic Chemistry**, v. 30, 1 set. 2022.
- COSTA, J. L. *et al.* Analytical quantification, intoxication case series, and pharmacological mechanism of action for N-ethylnorpentylone (N-ethylpentylone or ephylone). *Drug Testing and Analysis*, v. 11, n. 3, p. 461–471, 1 mar. 2019a.
- UNODC. GLOBAL UPDATE An expanding synthetic drugs market – Implications for precursor control. Viena v. 23, p. 38, 2020. Disponível em: <https://www.unodc.org/unodc/en/scientists/smart-new.html>. Acesso em: 20 jun. 2025.
- CSÁK, R. *et al.* New psychoactive substance use as a survival strategy in rural marginalised communities in Hungary. *International Journal of Drug Policy*, v. 85, 1 nov. 2020.
- CUNHA, R. L. *et al.* An overview of New Psychoactive Substances (NPS) in northeast Brazil: NMR-based identification and analysis of ecstasy tablets by GC-MS. *Forensic Science International*, v. 344, 1 mar. 2023.
- DE ARAUJO, K. R. G. *et al.* The mystery behind the apprehensions of the selective cannabinoid receptor type-2 agonist BZO-HEXOXIZID (MDA-19) as a drug of abuse. **Forensic Toxicology**, v. 41, n. 1, p. 142–150, 1 jan. 2023.
- DE OLIVEIRA, M. C. *et al.* Toxicity of Synthetic Cannabinoids in K2/Spice: A Systematic Review. **Brain Sciences Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)**, 1 jul. 2023.
- DESROSIERS, N. A.; SCHEIDWEILER, K. B.; HUESTIS, M. A. 1-Nor-9-carboxy- Δ^9 -tetrahydrocannabinol quantification in human oral fluid by liquid chromatography–tandem mass spectrometry. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 405, n. 14, p. 4601–4614, 2013.

DEVENTER, Marie H. *et al.* In vitro cannabinoid activity profiling of generic ban-evading brominated synthetic cannabinoid receptor agonists and their analogs. **Drug Testing and Analysis**, v. 16, n. 6, p. 616–628, 1 jun. 2024.

DE OLIVEIRA, et al. Caracterização de compostos canabinoides sintéticos em papéis infundidos apreendidos no estado do Rio de Janeiro durante a pandemia de COVID-19, incluindo ADB-BUTINACA. **Journal of Brazilian Chemical Society**, 2024.

DI CARLUCCIO, C. *et al.* Investigation of protein-ligand complexes by ligand-based NMR methods. **Carbohydrate Research**, v. 503, 1 maio 2021.

DIANA LIMA, C. *et al.* Synthetic Cathinones' Comprehensive Screening and Classification by Voltammetric and Chemometric Analyses: A Powerful Method for On-Site Forensic Applications. **Analytical Chemistry**, 5 nov. 2024.

DORTA, D. J. *et al.* **Toxicologia Forense**. São Paulo: Blucher, 2018.

DUKE, K. Producing the 'problem' of new psychoactive substances (NPS) in English prisons. **International Journal of Drug Policy**, v. 80, 1 jun. 2020.

DUKE, K.; MACGREGOR, S. Responding to 'wicked problems': policy and governance on drug-related deaths in English and Welsh prisons, 2015-2021. **International Journal of Drug Policy**, v. 126, 1 abr. 2024.

DYBOWSKI, M. P. *et al.* Comprehensive analytical and structural characteristics of methyl 3,3-dimethyl-2-(1-(pent-4-en-1-yl)-1H-indazole-3-carboxamido)butanoate (MDMB-4en-PINACA). **Forensic Toxicology**, v. 39, n. 2, p. 481–492, 1 jul. 2021.

EMCDDA. **European drug report 2017: trends and developments**. Lisbon: Office for Official Publications of the European Communities, set. 2017. Disponível em: <https://www.euda.europa.eu/publications/edr/trends-developments/2017_en>. Acesso em: 13 abr. 2025.

EMCDDA. **EMCDDA operating guidelines for the European Union Early Warning System on new psychoactive substances**. Lisbon, dez. 2019. Disponível em: <https://www.euda.europa.eu/publications/guidelines/operating-guidelines-for-the-european-union-early-warning-system-on-new-psychoactive-substances_en>. Acesso em: 21 maio. 2025.

EMCDDA. **An update from the EU Early Warning System New psychoactive substances: 25 years of early warning and response in Europe**. Lisbon, dez. 2019. Disponível em: <https://www.euda.europa.eu/publications/rapid-communication/update-eu-early-warning-system-2022_en>. Acesso em: 21 maio. 2025.

EMCDDA. **Synthetic cannabinoids in Europe-a review**. Lisbon, set. 2021. Disponível em: < <https://www.euda.europa.eu/publications/rapid->

communications/synthetic-cannabinoids-europe-review_en >. Acesso em: 18 jun. 2025.

EMCDDA. **New psychoactive substances: health and social risks. Luxembourg: Publications Office of the European Union**, 2022. Disponível em: https://www.emcdda.europa.eu/publications/mini-guides/health-and-social-risks-of-nps_en. Acesso em: 21 ago. 2024.

EMCDDA. **European Drug Report 2024: New psychoactive substances – the current situation in Europe**. Jun. 2024. Disponível em: <https://www.euda.europa.eu/publications/european-drug-report/2024/new-psychoactive-substances_en>. Acesso em: 17 jun. 2025

EMCDDA. **European Drug Report 2025: Trends and Developments**. Jun. 2025. Disponível em: <https://www.euda.europa.eu/publications/european-drug-report/2025_en>. Acesso em: 18 jun. 2025.

ESPINOSA-VELASCO, M. *et al.* Behavioural and neurochemical effects after repeated administration of N-ethylpentylone (ephylone) in mice. **Journal of Neurochemistry**, v. 160, n. 2, p. 218–233, 1 jan. 2022.

EUDA. **MDMA ('Ecstasy') drug profile**. 2006 Disponível em: <https://www.euda.europa.eu/publications/drug-profiles/mdma_en#>. Acesso em: 11 jul. 2025.

EVANS-BROWN, M.; SEDEFOV, R. Responding to new psychoactive substances in the european union: Early warning, risk assessment, and control measures. *In*: **Handbook of Experimental Pharmacology**. New York: Springer New York, 2018. v. 252 p. 3–49.

FANALI, Gabriella *et al.* Binding of Δ^9 -tetrahydrocannabinol and diazepam to human serum albumin. **IUBMB Life**, v. 63, n. 6, p. 446–451, 2011.

FANALI, Gabriella *et al.* Human serum albumin: From bench to bedside. **Molecular Aspects of Medicine**, v. 33, n. 3, p. 209–290, 2012.

FAROONGSARNG, D. Assessment of the Dissociation Energetics of Some Selected Ligand Drugs Bound on Human Serum Albumin by Differential Scanning Calorimetry. **AAPS PharmSciTech**, v. 2, p. 474–481, 2016.

FERRARI JÚNIOR, E. *et al.* Fatal cases involving new psychoactive substances and trends in analytical techniques. **Frontiers in Toxicology**, v.4, 2022.

FINDAL, Mette *et al.* A fatal poisoning involving 25C-NBOMe. **Forensic Science International**, v. 251, p. e1–e8, 2015.

FORATO, L. A. *et al.* A Espectroscopia na região do Infravermelho e algumas aplicações. *In*: São Carlos: Embrapa Instrumentação, 2010.

FEWS. **Annual report on the Home Office forensic early warning system (FEWS), 2017 to 2018**. UK, 2022. Disponível em:

<www.nationalarchives.gov.uk/doc/open-government-licence/version/3>. Acesso em: 3 mar. 2025.

GARCIA, J. C. P. *et al.* Timeframe Analysis of Novel Synthetic Cannabinoids Effects: A Study on Behavioral Response and Endogenous Cannabinoids Disruption.

International Journal of Molecular Sciences, v. 25, n. 6, p. 1–16, 2024.

GHUMAN, J. *et al.* Structural basis of the drug-binding specificity of human serum albumin. **Journal of Molecular Biology**, v. 353, n. 1, p. 38–52, 2005.

GREGG, R. A.; RAWLS, S. M. Behavioral pharmacology of designer cathinones: A review of the preclinical literature. **Life Sciences**, 27 fev. 2014.

GRIFFITHS, P.; EVANS-BROWN, M.; SEDEFOV, R.. Getting up to speed with the public health and regulatory challenges posed by new psychoactive substances in the information age. **Addiction**, v.108, n. 10, out. 2013.

GROSS, J.H. *Mass Spectrometry: A Textbook*. 3rd ed. Springer; 2017.

HESS, C. *et al.* Pharmacological evaluation of synthetic cannabinoids identified as constituents of spice. **Forensic Toxicology**, v. 34, n. 2, p. 329–343, 1 jul. 2016.

HEIN, K. L. *et al.* Crystallographic analysis reveals a unique lidocaine binding site on human serum albumin. **Journal of Structural Biology**, v. 171, n. 3, p. 353–360, mar. 2010.

HOLOWINSKI, P.; DYBOWSKI, M. P. Determination of 3- and 4-chloromethcathinone interactions with plasma proteins: study involving analytical and theoretical methods. **Forensic Toxicology**, v. 42, n. 2, p. 111–124, jul. 2024.

IBGE. **Cidades e Estados**. Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/pr/apucarana.html>>. Acesso em: 26 maio. 2025.

IKEJI, C. *et al.* Fatal intoxication with N -ethylpentylone: a case report. **Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives**, v. 8, n. 5, p. 307–310, 3 set. 2018.

JALALI, A. *et al.* Impact of Pharmaceutical Impurities in Ecstasy Tablets: Gas Chromatography-Mass Spectrometry Study. **Iran J Pharm Res**, v. 15, n.1, p.221-229, 2016.

JAYARAJ, A.; SCHWANZ, H. A.; SPENCER, D. J.; BHASIN, S.; HAMILTON, J. A.; JAYARAM, B; GOLDMAN, A. L.; KRISHNA, M.; KRISHNAN, M.; SHAH, A.; JIN, Z.; KRENZEL, E.; NAIR, S. N.; RAMESH, S.; GUO, W.; WAGNER, G.; ARTHANARI, H.; PENG, L.; LAWNEY, B.; JASUJA, R. Allosterically Coupled Multisite Binding of Testosterone to Human Serum Albumin, **Endocrinology**, v.162, n. 2, 2021.

KABRA, S.; GORI, S.. Drug trafficking on cryptomarkets and the role of organized crime groups. **Journal of Economic Criminology**, v. 2, p. 100026, dez. 2023.

KARCH, S. B. A Historical Review of MDMA. **The Open Forensic Science Journal**, v. 4, n. 1, p. 20–24, 18 maio 2011.

KELLY, S. M.; JESS, T. J.; PRICE, N. C. How to study proteins by circular dichroism. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics**, v. 1751, n. 2, p. 119–139, 2005. <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2005.06.005>

KERR, J. R.; DAVIS, L. S. Benzylpiperazine in New Zealand: Brief history and current implications. **Journal of the Royal Society of New Zealand**, v. 41, n. 1, p. 155–164, mar. 2011.

KING, L. A.; KICMAN, A. T. A brief history of “new psychoactive substances”. **Drug Testing and Analysis**, v. 3, p. 401–403, 2011.

KOH, B *et al.* Characterization of bovine serum albumin hydrolysates prepared by subcritical water processing. **Food Chemistry**, v. 278, p. 203-207, 2019.

KRACH-HANSEN, U.; CHUANG, V. T. G.; OTAGIRI, M. Practical aspects of the ligand-binding and enzymatic properties of human serum albumin. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 25, n. 6, p. 695–704, 2002.

KRONSTRAND, R. *et al.* The metabolism of the synthetic cannabinoids ADB-BUTINACA and ADB-4en-PINACA and their detection in forensic toxicology casework and infused papers seized in prisons. **Drug Testing and Analysis**, v. 14, n. 4, p. 634–652, 1 abr. 2022.

LAHAIE, E.; FRANCE, S. P.; MARTINEZ, M. New Psychoactive Substances and the Internet. **Tendances**, n. 84, jan 20123. Disponível em: <<https://www.researchgate.net/publication/285900715>>.

LIN, M. *et al.* Pharmacokinetic Approach to Combat the Synthetic Cannabinoid PB-22. **ACS Chemical Neuroscience**, v. 12, n. 14, p. 2573–2579, 21 jul. 2021.

LIU, C. M. *et al.* Identification of AD-18, 5F-MDA-19, and pentyl MDA-19 in seized materials after the class-wide ban of synthetic cannabinoids in China. **Drug Testing and Analysis**, v. 14, n. 2, p. 307–316, 1 fev. 2022.

LOPES, R.P *et al.* Metabolic stability and metabolite profiling of emerging synthetic cathinones. **Front Pharmacol**, v.4, 24 mar. 2023

LUETHI, D.; LIECHTI, M. E. Designer drugs: mechanism of action and adverse effects. **Archives of Toxicology**, v.94, n. 4, p.1085-1133, 1 abr. 2020.

LYRA, M.; LIMA, C. Políticas de Combate ao Tráfico Internacional de Drogas na Fronteira Terrestre Brasileira (2011-2019). **Revista de Ciências do Estado**, Belo Horizonte, v. 9, n.2, p. 1–28, 2024.

MACHADO, A. **Novas Drogas Sintéticas E As Smart-Shops – Realidade Nacional No Contexto Internacional**. 2014, p. 59, Dissertação (Mestrado em Medicina) Universidade de Coimbra, Faculdade de medicina, mar. 2014.

MACHADO, Yuri *et al.* Profile of new psychoactive substances (NPS) and other synthetic drugs in seized materials analysed in a Brazilian forensic laboratory. **Forensic Toxicology**, 22 jan. 2019.

MACHADO, Y. *et al.* Identification of new NBOH drugs in seized blotter papers: 25B - NBOH, 25C - NBOH , and 25E - NBOH. **Forensic Toxicology**, v. 38, n. 1, p. 203–215, 2020a.

MACIEL, Thamilla Maria Silva. **Biofísica da interação entre urease com metabólitos secundários de líquens e da albumina do soro humano com cocaína e coaetileno**. 2019. 135 f. Dissertação (Mestrado em Química e Biotecnologia) – Programa de Pós- graduação em Química e Biotecnologia, Universidade Federal de Alagoas, Maceió, 2019.

MARTINS FIGUEIREDO, I; MARSAIOLI, A. J. Mapeamento das interações proteína-ligante através de técnicas de RMN de ¹ H utilizando detecção do ligante. **Quim. Nova**, v. 30, n. 7, p 1597- 1605, jan. 2007.

MAYER, M.; MEYER, B. Group epitope mapping by saturation transfer difference NMR to identify segments of a ligand in direct contact with a protein receptor. **Journal of the American Chemical Society**, v. 123, n. 25, p. 6108–6117, 2001.

MAYER, M.; JAMES, T. L. NMR-Based Characterization of Phenothiazines as a RNA Binding Scaffold. **Journal of the American Chemical Society**, v. 126, p. 4453-4460, 2004.

MEIRA, V. L. *et al.* Chemical and statistical analyses of blotter paper matrix drugs seized. **Forensic Science International**, v. 318, jan. 2021.

MEYER, B.; PETERS, T.. NMR Spectroscopy Techniques for Screening and Identifying Ligand Binding to Protein Receptors. **Angewandte Chemie**, v. 42, n. 8, 14 fev. 2003.

MILIANO, Cristina *et al.* Sales and advertising channels of new psychoactive substances (NPS): Internet, social networks, and smartphone apps. **Brain Sciences**, v.8, n. 7, 1 jul. 2018.

MINISTÉRIO DA JUSTIÇA E SEGURANÇA PÚBLICOS. **RELATÓRIO 2020-DROGAS SINTÉTICAS-POLÍCIA FEDERAL 2020**. BRASÍLIA, 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/pf/pt-br/aceso-a-informacao/estatisticas/diretoria-tecnico-cientifica-ditec/relatorio-de-quimica-forense-2020/relatorio_drogas_sinteticas_2020.pdf/view>. Acesso em: 2 fev. 2023.

MINISTÉRIO DA JUSTIÇA E SEGURANÇA PÚBLICOS. **RELATÓRIO 2021-DROGAS SINTÉTICAS 2 POLÍCIA FEDERAL**. Brasília, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/pf/pt-br/aceso-a-informacao/estatisticas/diretoria-tecnico-cientifica-ditec/relatorio-de-quimica-forense-2021/relatorio_drogas_sinteticas_2021___versao_final___revisado_ljm___edb_assinado_assinado.pdf/view>. Acesso em: 2 fev. 2023.

MISHRA, V; HEATH, RJ. Structural and Biochemical Features of Human Serum Albumin Essential for Eukaryotic Cell Culture. **Int J Mol Sci**, v. 22, n. 16, 5 de ago. 2021.

MONACO, S.; ANGULO, J.; WALLACE, M.. Imaging Saturation Transfer Difference (STD) NMR: Affinity and Specificity of Protein-Ligand Interactions from a Single NMR Sample. **Journal of the American Chemical Society**, v. 145, n. 30, p. 16391–16397, 2 ago. 2023.

MORAES, B. S. **Perfilamento de Impurezas em Amostras de Ecstasy Apreendidas em Minas Gerais utilizando Microextração em fase sólida e análise por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas**. 2022. 129 f. Dissertação (Mestre em Química), Universidade Federal de Minas Gerais, Departamento de Química, Belo Horizonte, 2022.

MORINI, L. *et al.* Death after 25C-NBOMe and 25H-NBOMe consumption. **Forensic Science International**, v. 279, p. e1–e6, 2017.

NAKAMURA, K. *et al.* Contribution of the α_1 -acid glycoprotein in drug pharmacokinetics: the usefulness of α_1 -acid glycoprotein-knockout mice. **Molecular Pharmaceutics**, v. 21, n. 3, p. 668–677, 2024.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. **ADB-BUTINACA compound summary**. PubChem. 2025. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/ADB-BUTINACA>. Acesso em: 19 jul. 2025.

NAQI, H. A. *et al.* Analysis of synthetic cannabinoid agonists and their degradation products after combustion in a smoking simulator. **Analytical Methods**, v. 11, n. 24, p. 3101–3107, 28 jun. 2019.

NAMERA, A., *et al.* A fatal case of 3,4-methylenedioxypyrovalerone poisoning: coexistence of α -pyrrolidinobutiophenone and α -pyrrolidinovalerophenone in blood and/or hair. **Forensic Toxicol**, v. 31, p. 338–343, 2013.

NIDA. **Emerging Drug Trends**. 2024. Disponível em: <<https://nida.nih.gov/research-topics/emerging-drug-trends>>. Acesso em: 19 maio 2025.

NORMAN, C. *et al.* Detection and quantitation of synthetic cannabinoid receptor agonists in infused papers from prisons in a constantly evolving illicit market. **Drug Testing and Analysis**, v. 12, n. 4, p. 538–554, 1 abr. 2020.

NORMAN, Caitlyn *et al.* A transnational perspective on the evolution of the synthetic cannabinoid receptor agonists market: Comparing prison and general populations. **Drug Testing and Analysis**, v. 13, n. 4, p. 841–852, 1 abr. 2021.

NORMAN, Caitlyn *et al.* Detection in seized samples, analytical characterization, and in vitro metabolism of the newly emerged 5-bromo-indazole-3-carboxamide synthetic cannabinoid receptor agonists. **Drug Testing and Analysis**, 1 set. 2023.

NUÑEZ-MONTERO, M. *et al.* GC-MS/MS Determination of Synthetic Cathinones: 4-chloromethcathinone, N-ethyl Pentadrono, and N-ethyl Hexedrono in Oral Fluid and Sweat of Consumers under Controlled Administration: Pilot Study. **Int J Mol Sci.**, v. 24, n. 11, 2023.

OFFICE OF CHINA NATIONAL NARCOTICS CONTROL COMMISSION. **Announcement on the inclusion of 18 substances including synthetic cannabinoids and fluamine in the Supplementary List of Controlled Narcotic Drugs and Psychotropic Substances with Non-medical.** Disponível em: <<https://app.mps.gov.cn/gdnps/pc/content.jsp?id=7881703>>. Acesso em: 21 out. 2024.

OMS. *Lexicon of alcohol and drug terms*. Geneva: World Health Organization, 1994. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/lexicon-of-alcohol-and-drug-terms>. Acesso em: 7 ago. 2025

ONU. **Fact file on new psychoactive substances**. Disponível em: <<http://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/ecdd/en/>>. Acesso em: 23 maio. 2025.

ONU. **Schedules of the Convention on Psychotropic Substances of 1971**. New York, 7 dez. 2021. Disponível em: <<https://docs.un.org/en/st/CND/1/Add.2/Rev.7>>. Acesso em: 11 maio. 2025.

PALAMAR, J. *et al.* Detection of “bath salts” and other novel psychoactive substances in hair samples of ecstasy/MDMA/“Molly” users. **Drug and Alcohol Dependence**, v. 161, p. 200–205, 1 abr. 2016.

PASSAGLI, M. **TOXICOLOGIA FORENSE TEORIA E PRÁTICA**. 5ª ed. Campinas: Editora Millennium, 2018.

PATEL, R. *et al.* Esterase activity and conformational changes of bovine serum albumin toward interaction with mephedrone: Spectroscopic and computational studies. **Journal of Molecular Recognition**, v. 31, n. 11, p. 1–13, 2018.

PAVIA, D. L. *et al.* **Introdução à Espectroscopia**. 2ª edição ed. São Paulo: Cengage Learning, 2018.

PEACOCK, A. *et al.* New psychoactive substances: challenges for drug surveillance, control, and public health responses. **The Lancet**, v. 394, p. 1668 – 1684, 2 nov. 2019.

PETERS, T. *All about albumin: biochemistry, genetics, and medical applications*. San Diego: Academic Press, 1995. ISBN: 9780125521109.

PICHINI, S. **Distribution of 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in non-conventional matrices and its applications in clinical toxicology**. 2005. 206 p. Tese (Doutorado em Farmacologia), Universitat Autònoma de Barcelona, Departament de Farmacologia, de Terapèutica e de Toxicologia, Barcelona, 2005.

PISTIS, Marco. Viewpoint The Evolving Challenge of New Psychoactive Substances: Understanding the Risks and Behavioral Effects of Novel Analogs of Dissociative Anesthetics. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics** American Society for Pharmacology and Experimental Therapy (ASPET), v 396, p 11-13, 1 jul. 2024.

POTTS, A. J. *et al.* Synthetic cannabinoid receptor agonists: classification and nomenclature. **Clinical Toxicology**, v. 58, n. 2, p 82- 98, 1 fev. 2020.

PULVER, B *et al.* EMCDDA framework and practical guidance for naming synthetic cannabinoids. **Drug Testing and Analysis**, v. 15, n. 3, p. 255–276, 1 mar. 2023.

RADWAN, M. M. *et al.* Natural cannabinoids of cannabis and methods of analysis. *In*: Chandra, S., Lata, H., ElSohly, M, **Cannabis sativa L. - Botany and Biotechnology**. Springer International Publishing, 2017. p. 161–182, 2017.

RÀFOLS, C.; AMÉZQUETA, S.; FUGUET, E.; BOSCH, E. Molecular interactions between warfarin and human (HSA) or bovine (BSA) serum albumin evaluated by isothermal titration calorimetry (ITC), fluorescence spectrometry (FS) and frontal analysis capillary electrophoresis (FA/CE). **J Pharm Biomed Anal**, v. 50, p. 452-459, 2018.

REUTER, P; PARDO, B. Can new psychoactive substances be regulated effectively? An assessment of the British Psychoactive Substances Bill. **Addiction**, v. 112, n. 1, p. 25–31, 1 jan. 2017a.

REUTER, P; PARDO, B. New psychoactive substances: Are there any good options for regulating new psychoactive substances? **International Journal of Drug Policy**, v. 40, p. 117–122, 1 fev. 2017b.

RICH, R. L.; MYSZKA, D. G. Survey of the year 2007 commercial optical biosensor literature. **Journal of Molecular Recognition**, v. 21, n. 6, p. 355–400, 2008.
<https://doi.org/10.1002/jmr.893>

RILEY, A. L. *et al.* Abuse potential and toxicity of the synthetic cathinones (i.e., “Bath salts”). **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 110, p. 150-173, 1 mar. 2020.

RODRIGUES, C.H.P.; DE O. MASCARENHAS, R.; BRUNI, A.T. In Silico Infrared Spectroscopy as a Benchmark for Identifying Seized Samples Suspected of Being *N*-Ethylpentylone. **Psychoactives**, v. 2, p.1-22, 2023.

ROUSIS, N *et al.* Festivals following the easing of COVID-19 restrictions: Prevalence of new psychoactive substances and illicit drugs. **Environment International**, v. 178, 1 ago. 2023.

SAJWANI, H. S. The dilemma of new psychoactive substances: A growing threat. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 31, n.3, 1 mar. 2023.

SANTAMARINA, R. *et al.* Drug-related deaths at Australian music festivals. **International Journal of Drug Policy**, v. 123, 1 jan. 2024.

SANTOS, P. F. dos *et al.* 2-(4-iodo-2,5-dimetoxifenil)-n-[(2-metoxifenil)metil]etamina ou 25I-NBOMe: caracterização química de uma Designer Drug. **Química Nova**, v. 39, n. 2, p. 229–237, 2016.

SANTOS, R. M. G. *et al.* Binding affinity of synthetic cannabinoids to human serum albumin: site characterization and interaction insights. **Scientific Letters**, v. 12, n. 1, p. 45-56, 2025.

SCHIFANO, F. *et al.* **Mephedrone (4-methylmethcathinone; 'Meow meow'):** Chemical, pharmacological and clinical issues. **Psychopharmacology**, abr. 2011.

SESSA, B.; HIGBED, L.; NUTT, D. A review of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-assisted psychotherapy. **Frontiers in Psychiatry**, v.138, n.10, 2019.

SHAFI, Abu *et al.* New psychoactive substances: a review and updates. **Therapeutic Advances in Psychopharmacology**, v. 10, p 1-21, 2020.

SHAW, H. E. *et al.* Phencyclidine-Like Abuse Liability and Psychosis-Like Neurocognitive Effects of Novel Arylcyclohexylamine Drugs of Abuse in Rodents. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 390, n. 1, p. 14–28, 1 jul. 2024.

SILOS, M; *et al.* Characterization of the Synthetic Cannabinoid ADB-PINACA. **Forensic Drug Review**, p 1-18, 28 out. 2013.

SILVA, N. P. Caracterização química de drogas sintéticas apreendidas em Minas Gerais. 2018. 115f. Dissertação (Mestrado em Química). Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas. Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2018.

SILVERSTEIN, R. M. *et al.* **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos**. 8ª edição ed. Rio de Janeiro: TLC, 2019.

SIMÃO, A Y. *et al.* An Update on the Implications of New Psychoactive Substances in Public Health. **International Journal of Environmental Research and Public Health** MDPI, v. 19, n. 8, 17 abr. 2022.

SMYTH, Bobby P. *et al.* “So prohibition can work?” Changes in use of novel psychoactive substances among adolescents attending a drug and alcohol treatment service following a legislative ban. **International Journal of Drug Policy**, v. 26, n. 9, 2015.

SUDLOW, G.; BIRKETT, D.; WADE, D. The characterization of two specific drug binding sites on human serum albumin. **Mol. Pharmacol**, v. 11, n.6, p. 824–832, 1975.

SUDLOW, G.; BIRKETT, D.; WADE, D. Further characterization of specific drug binding sites on human serum albumin. **Mol. Pharmacol.** 12 (6), 1052–1061. 1976.

SUN, Q. *et al.* Molecular recognition patterns between vitamin B12 and human serum albumin explored through STD-NMR and spectroscopic methods. **Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc**, v. 258, 2021.

SWGDRUG. **RECOMMENDATIONS**, version 8.2, 27 jun. 2024. Disponível em: <www.swgdrug.org>.

THE, X. M.; CARTER, D. C. Atomic structure and chemistry of human serum albumin. **Nature**, London, v. 358, p. 209–215, 1992.

THOMAS, O.E. *et al.* Spectroscopic study of drug–drug interactions: influence of two over-the-counter drugs on the albumin binding affinities of carbamazepine and its major metabolite. **Futur J Pharm Sci**, v. 9, n. 90, 2023.

TIMMERMAN, A. *et al.* Waxy- or Putty-Like Materials as a Novel Drug Preparation for Synthetic Cannabinoid Receptor Agonists: Detection in Prisons and In Vitro Cannabinoid Receptor Activity. **Drug Testing and Analysis**, v. 17, n.7, p 1118-1130, 2024.

TOKARCZYK, B.; SUCHAN, M.; ADAMOWICZ, P. New Synthetic Cannabinoid ADB-BUTINACA-Related Death of a Police Dog. **Journal of analytical toxicology**, v. 47, n. 2, p. 23–28, 21 mar. 2023.

TUSIEWICZ, Kaja *et al.* Forensic Aspects of Designer LSD Analogs Identification by GC–MS (EI) and UV Spectroscopy. **Molecules**, v. 29, n. 23, p. 738–754, 4 dez. 2024.

UNODC. **Recommended methods for the identification and analysis of amphetamine, methamphetamine and their ring-substituted analogues in seized materials (revised and updated) manual for use by national drug testing laboratories**. Viena, 2006. 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: 11 jul. 2025. 2024.

UNODC. **Terminology and Information on Drugs Third edition**. New York: 2016. Disponível em: <<https://www.unodc.org/unodc/en/scientists/multilingual-dictionary-of-narcotic-drugs-and-psychoactive-substances-under-international-control.html>>. Acesso em: 11 jul. 2025.

UNODC. **Global update: an expanding synthetic drugs market**. Vienna: UNODC, 2020a. v. 23, p. 1–38.

UNODC. **Recommended methods for the Identification and Analysis of Synthetic Cannabinoid Receptor Agonists in Seized Materials (Revised and updated)**. Viena, 2020b. Disponível em: <<https://www.unodc.org/unodc/en/scientists/recommended-methods-for-the-identification-and-analysis-of-synthetic-cannabinoid-receptor-agonists-in-seized-materials.html>>. Acesso em: 16 out. 2024.

UNODC. **Recommended methods for the Identification and Analysis of Synthetic Cathinones in Seized Materials**. Viena, 2020c. 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: 25 jun. 2025.

UNODC. **Current_NPS_Threats_VI**. Viena, 2023. Disponível em: <<https://www.unodc.org/unodc/en/scientists/current-nps-threats.html>> Acesso em: 28 out. 2023.

UNODC. **Current NPS Threats Volume VII**. Viena, 2024a. Disponível em: <<https://www.unodc.org/unodc/en/scientists/current-nps-threats.html>>. Acesso em: 28 mar. 2025.

UNODC. **The challenge of New Psychoactive Substances**. Viena, 2024b. Disponível em: <<https://www.unodc.org/unodc/en/scientists/the-challenge-of-new-psychoactive-substances.html>>. Acesso em: 28 mar. 2025.

UNODC. **UNODC Early Warning Advisory on NPS - Summary Dashboard**. 2025. Disponível em: <<https://www.unodc.org/LSS/Page/NPS>>. Acesso em: 16 mar. 2025.

UNODC. **National legislative approaches**. s.d. Disponível em: <<https://syntheticdrugs.unodc.org/syntheticdrugs/en/legal/national/index.html>>. Acesso em: 21 mar. 2025

VACCARO, G *et al.* NPS detection in prison: A systematic literature review of use, drug form, and analytical approaches. **Drug Testing and Anal**, v.14, n. 8, p. 1350-1367, 1 ago. 2022.

VAN BUSKIRK, J. *et al.* Who sells what? Country specific differences in substance availability on the Agora cryptomarket. **International Journal of Drug Policy**, v. 35, p. 16–23, 1 set. 2016.

VAN HOUT, M. C.; HEARNE, E. New psychoactive substances (NPS) on cryptomarket fora: An exploratory study of characteristics of forum activity between NPS buyers and vendors. **International Journal of Drug Policy**, v. 40, p. 102–110, 1 fev. 2017.

VELÁZQUEZ-CAMPOY, A.; FREIRE, E. Isothermal titration calorimetry to determine association constants for high-affinity ligands. *Nature Protocols*, v. 1, n. 1, p. 186–191, 2006. <https://doi.org/10.1038/nprot.2006.27>

VENIANAKIS, T. *et al.* NMR and Docking Calculations Reveal Novel Atomistic Selectivity of a Synthetic High-Affinity Free Fatty Acid vs. Free Fatty Acids in Sudlow's Drug Binding Sites in Human Serum Albumin. **Molecules**, v. 28, n. 2023.

VIEGAS, A. *et al.* Saturation-transfer difference (STD) NMR: A simple and fast method for ligand screening and characterization of protein binding. **Journal of Chemical Education**, v. 88, n. 7, p. 990–994, 1 jul. 2011.

WADSWORTH, E.; DRUMMOND, C.; DELUCA, P.. The dynamic environment of crypto markets: The lifespan of new psychoactive substances (NPS) and vendors selling NPS. **Brain Sciences**, v. 8, n. 3, 1 mar. 2018.

WALDMAN, W. *et al.* Severe clinical toxicity caused by 25I-NBOMe confirmed analytically using LC-MS-MS method. **Acta Biochim Pol**, v. 65, n. 4, p. 567–571, 2018.

WALPOLE, S. *et al.* STD NMR as a Technique for Ligand Screening and Structural Studies. *In: Methods in Enzymology*. Academic Press Inc., 2019. v. 615 p. 423–451.

WANG, Sheng-Meng; GIANG, Yun-Seng. Determination of exogenous methamphetamine in betel by purge-and-trap gas chromatography-mass spectrometry. *Forensic Science Journal*, v.2, p. 27-34, 2003 . Disponível em: <<https://www.researchgate.net/publication/228481230>>.

WENSKOWSKY, L. *et al.* Interactive multiple binding of oleic acid, warfarin and ibuprofen with human serum albumin revealed by thermal and fluorescence studies. **European Biophysics Journal**, v. 51, n. 1, p. 41–49, 2022

WOOD, D. M. *et al.* Prevalence of use and acute toxicity associated with the use of NBOMe drugs. **Clinical Toxicology**, v. 53, n. 2, p. 85–92, 2015.

XAVIER, C. A.C. *et al.* Ecstasy (MDMA): pharmacological and toxic effects, mechanism of action and clinical management. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 35, n. 3, 12 out. 2008.

XU, P. *et al.* 25C-NBOMe, a Novel Designer Psychedelic, Induces Neurotoxicity 50 Times More Potent Than Methamphetamine In Vitro. **Neurotoxicity Research**, 2019a

YANG X, P. E, *et al.* Human Serum Albumin in the Presence of Small Platinum Nanoparticles. *J Pharm Sci.* 2024 Jun;113(6):1645-1652

YOGANATHAN, Pruntha *et al.* Synthetic Cannabinoid-Related Deaths in England, 2012-2019. **Cannabis and Cannabinoid Research**, v. 7, n. 4, p. 516–525, 1 ago. 2022.

ZAPATA, Félix *et al.* Chemical classification of new psychoactive substances (NPS). **Microchemical Journal**, v.163 , 1 abr. 2021.

ZAWADZKI, M.; NOWAK, K.; SZPOT, P.. Fatal intoxication with N-ethylpentylone: a case report and method for determining N-ethylpentylone in biological material. **Forensic Toxicology**, v. 38, n. 1, p. 255–263, 1 jan. 2020.

ZSILA, F. Subdomain IB is the third major drug binding region of human serum albumin: toward the three-sites model. **Mol Pharm**, v.10, n. 5, p. 1668-1682, 2013.

ANEXO 1 – LISTA DE NSP IDENTIFICADAS NA PCP DE 2014 À 2024.

Nº	COMPOSTOS	CAS	FÓRMULA MOLECULAR	NOME
1	LSD	50-37-3	C ₂₀ H ₂₅ N ₃ O	Lisérgico ácido dietilamida
2	25B-NBOH	1539266-16-4	C ₁₇ H ₂₀ BrNO ₃	2-[[2-(4-bromo-2,5-dimetoxi- fenil) etilamino] metil]fenol
3	25C-NBOH	1539266-20-0	C ₁₇ H ₂₀ ClNO ₃	2-[[2-(4-cloro-2,5-dimetoxi- fenil) etilamino] metil]fenol
4	25E-NBOH	1539266-40-4	C ₁₉ H ₂₅ NO ₃	2-[[2-(4-etil-2,5-dimetoxi- fenil) etilamino] metil]fenol
5	25I-NBOH	1539266-12-0	C ₁₇ H ₂₀ INO ₃	2-(((4-iodo-2,5- dimetoxifenetil)amino) metil)fenol
6	25B-NBOMe	1539266-15-3	C ₁₈ H ₂₂ BrNO ₃	4-bromo-2,5-dimetoxi-N-[(2- metoxifenil)metil]- benzenetanamina
7	25C-NBOMe	1539266-19-7	C ₁₈ H ₂₂ ClNO ₃	2-(4-cloro-2,5-dimetoxifenil)-N-(2- metoxibenzil) etanamina
8	25E-NBOMe	1539266-39-1	C ₂₀ H ₂₇ NO ₃	4-etil-2,5-dimetoxi-N-[(2- metoxifenil)metil]- benzenetanamina
9	25I-NBOMe	1043868-97-8	C ₁₈ H ₂₂ INO ₃	4-iodo-2,5-dimetoxi-N-[(2- metoxifenil)metil]- benzenetanamina,
10	2C-NBF	1539266-21-1	C ₁₇ H ₁₉ ClFNO ₂	4-cloro-N-[(2- fluorofenil)metil]-2,5-dimetoxi- benzeneetanamina
11	2C-B-BPZ	1094424-37-9	C ₁₃ H ₁₉ BrN ₂ O ₂	1-(4-bromo-2,5- dimetoxibenzil) piperazina
12	30C-NBOMe	2749391-65-7	C ₂₀ H ₂₆ ClNO ₅	2-(4-cloro-2,5-dimetoxifenil)-N-(3,4,5- trimetoxibenzil)etanamina
13	3-MEO-PCP	91164-58-8	C ₁₈ H ₂₇ NÃO	1-[1-(3- metoxifenil) ciclohexil]- piperidina
14	4-METOXIBENZIL FENETILAMINA	3526-43-0	C ₈ H ₁₁ NÃO	(4- Metoxifenil) metanamina

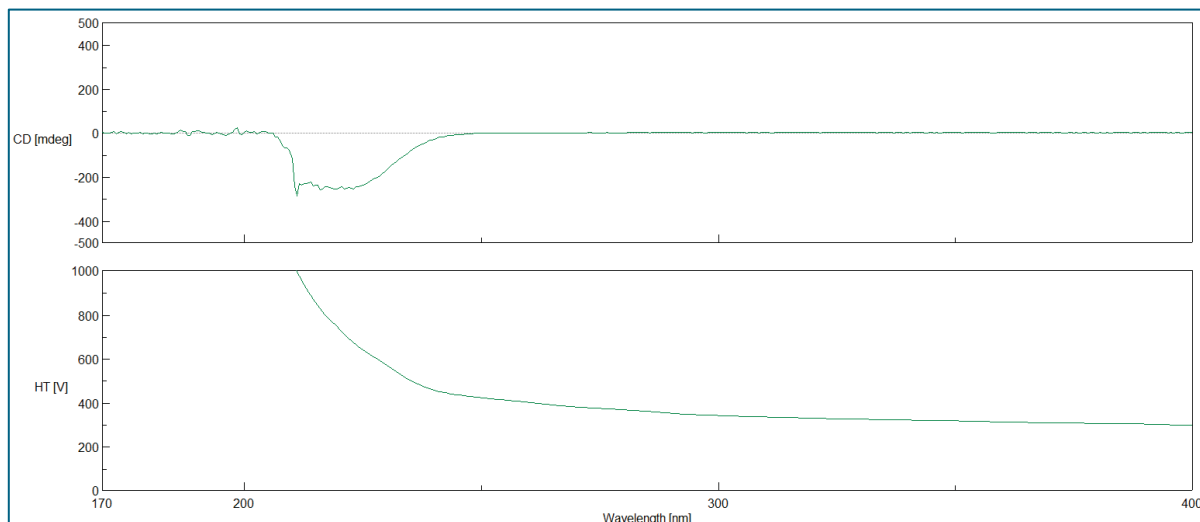
15	4-MEAPP	18297-05-7	C ₁₄ H ₂₁ N ₃ O	2-(etilamino)-1-(4-metilfenil)-1-pentanona
16	4-MEC	1266688-86-1	C ₁₂ H ₁₇ N ₃ O	2-(etilamino)-1-(4-metilfenil)-1-propanona
17	5-FLUOROADB	2711867-70-6	C ₁₉ H ₂₆ FN ₃ O ₃	N-[2-(5-fluoropentil)-2H-indazol-3-il]carbonil]-3-metil-L-valina
18	ADB-4EN-PINACA	2666932-44-9	C ₁₉ H ₂₆ N ₄ O ₂	N-(1-carbamoil-2,2-dimetil-propil)-1-pent-4-enil-indazol-3-carboxamida
19	ADB-BUTINACA	2682867-55-4	C ₁₈ H ₂₆ N ₄ O ₂	N-[(1S)-1-(aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-1-butil-1H-indazol-3-carboxamida
20	ADB-FUBINACA	1445583-51-6	C ₂₁ H ₂₃ FN ₄ O ₂	N-[1-(aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-1-[(4-fluorofenil)metil]-1H-indazol-3-carboxamida
21	BROMAZOLAM	71368-80-4	C ₁₇ H ₁₃ BrN ₄	8-bromo-1-metil-6-fenil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina
22	BUTILONA	17762-90-2	C ₁₂ H ₁₅ NO ₃	1-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-(etilamino)-1-butanona
23	DIMETILONA	109367-07-9	C ₁₂ H ₁₅ NO ₃	1-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-(etilamino)-1-propanona
24	DMT	61-50-7	C ₁₂ H ₁₆ N ₂	N,N-Dimetiltriptamina
25	DOB	29705-96-2	C ₁₁ H ₁₆ BrNO ₂	4-bromo-2,5-dimetoxi-α-metil-benzenetanamina
26	DOC	123431-31-2	C ₁₁ H ₁₆ ClNO ₂	2,5-Dimetoxi-4-cloroanfetamina
27	ETILONE	1112937-64-0	C ₁₂ H ₁₅ NO ₃	1-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-(etilamino)propan-1-ona
28	FENTANIL	437-38-7	C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O	N-fenil-N-[1-(2-feniletil)-4-piperidinil]-propanamida
29	AMB-FUBINACA	1971007-92-7	C ₂₁ H ₂₂ FN ₃ O ₃	N-[1-[(4-fluorofenil)metil]-1H-indazol-3-il]carbonil]-L-valina, metil éster
30	FURANILA FENTANIL	101365-56-4	C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O ₂	N-fenil-N-[1-(2-feniletil)-4-piperidinil]-2-furancarboxamida
31	MDMB-4en-PINACA	2504100-70-1	C ₂₀ H ₂₇ N ₃ O ₃	3-metil-N-[[1-(4-penten-1-il)-1H-indazol-3-il]carbonil]-L-valina, metil éster

32	MDMB-5Br-INACA	NÃO	C ₁₅ H ₁₈ BrN ₃ O ₃	metil (S)-2-(5-bromo-1H-indazol-3- carboxamido)- 3,3-dimetilbutanoato
33	MESCALINA	832-92-8	C ₁₁ H ₁₇ NO ₃	3,4,5- trimetoxi -benzenoetanamina
34	<i>meu</i> PCP	6640-24-0	C ₁₀ H ₁₃ CIN ₂	1-(3- clorofenil) piperazina
35	4-MEAP	18297-05-7	C ₁₄ H ₂₁ NÃO	2-(etilamino)- 1-(4- metilfenil)- 1-pentanona
36	TH PVP	2748590-73-8	C ₁₉ H ₂₇ NÃO	2-(1- pirrolidinil)- 1-(5,6,7,8-tetra-hidro-2- naftalenil)- 1- pentanona
37	2C-B	56281-37-9	C ₁₀ H ₁₄ BrNO ₂	4-bromo-2,5-dimetoxi-benzenetanamina
38	2C-I	1498978-47-4	C ₁₃ H ₂₁ NO ₂	2-(4-isopropil-2,5- dimetoxifenil)etan -1-amina
39	3-MeO-PCP	91164-58-8	C ₁₈ H ₂₇ NÃO	1-[1-(3- metoxifenil) ciclohexil]- piperidina
40	4- CLOROMETCANINONA	1225843-86-6	C ₁₀ H ₁₂ CINO	1-(4- clorofenil)- 2-(metilamino)- 1-propanona
41	4-FLUORO-A-PHP	2748289-49-6	C ₁₆ H ₂₂ FNO	1-(4- fluorofenil)- 2-(1- pirrolidinil)- 1-hexanona
42	5-APB	286834-80-8	C ₁₁ H ₁₃ NÃO	α-metil-5-benzofuranotanamina
43	5-MeO-DALT	928822-98-4	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O	N-[2-(5-metoxi-1H-indol-3- il)etil]-N-(prop-2-en-1- il)prop -2-en-1-amina
44	5-MeO-DMT	2641604-92-2	C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O	5-metoxi- N,N -dimetil-1H-Indol-3-etanamina
45	5-MeO-DALT	928822-98-4	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O	5-metoxi- N,N -di-2-propen-1-il-1H-indol-3-etanamina
46	5-MeO-NIPT	não	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O	N-[2-(5-metoxi-1H-indol-3 -il) etil]propan-2-amina
47	AMFEPRAMONA	90-84-6	C ₁₃ H ₁₉ NÃO	2-(dietilamino)- 1-fenil-1-propanona
48	ANFETAMINA	300-62-9	C ₉ H ₁₃ N	(RS)-1-fenilpropan-2-amina
49	CLOBENZOREX	13364-32-4	C ₁₆ H ₁₈ CIN	N-(2- clorobenzil) -1-fenilpropan-2-amina
50	DIBUTILONA	17763-12-1	C ₁₃ H ₁₇ NO ₃	1-(1,3-benzodioxol-5 -il)- 2-(dimetilamino)- 1-butanona
51	ETILONE	1112937-64-0	C ₁₂ H ₁₅ NO ₃	(RS)-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-(etilamino)propan -1-ona
52	FEMPROPOREX	16397-28-7	C ₁₂ H ₁₆ N ₂	3-(1-fenilpropan-2- ilamino) propanonitrila
53	FENCILIDINA	77-10-1	C ₁₇ H ₂₅ N	1-(1- fenilciclohexil) piperidina

54	MDA	4764-17-4	C ₁₀ H ₁₃ NO ₂	1-(2H-1,3-Benzodioxol-5-il)propan-2-amina
55	MDMA	64057-70-1	C ₁₁ H ₁₅ NO ₂	3,4-metilenodioximetilanfetamina
56	METILONA	186028-79-5	C ₁₁ H ₁₃ NO ₃	1-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-(metilamino)propan-1-ona
57	MDEA	14089-52-2	C ₁₂ H ₁₇ NO ₂	N-Etil-alfa-metil-3,4(metilenodioxil)-fenetilamina
58	N-ETILPENILONA	17763-02-9	C ₁₄ H ₁₉ NO ₃	1-(1,3-Benzodioxol-5-il)-2-(etilamino)pentan-1-ona
59	METANFETAMINA	537-46-2	C ₁₀ H ₁₅ N	(RS)-N-metil-1-fenilpropan-2-amina
60	U-47700	82657-23-6	C ₁₆ H ₂₂ Cl ₂ N ₂ O	3,4-Dicloro-N-[(1R,2 R)-2-(dimetilamino)ciclohexil]-N-metilbenzamida
61	CETAMINA	6740-88-1	C ₁₃ H ₁₆ CINO	2-(2-clorofenil)-2-(metilamino)-ciclohexanona
62	NIPT	NÃO	C ₁₃ H ₁₈ N ₂	N-[2-(1H-indol-3-il)etil]propan-2-amina
63	CAFEÍNA	58-08-2	C ₈ H ₁₀ N ₄ O ₂	1,3,7-Trimetil-3,7-di-hidro-1H-purina-2,6-diona
64	MDA-19	1048973-47-2	C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O ₂	Benzóico ácido (2 Z)-2-(1-hexil-1,2-di-hidro-2-oxo-3 H-indol-3-ilideno)hidrazida
65	SILDENAFIL	139755-83-2	C ₂₂ H ₃₀ N ₆ O ₄ S	7 H-Pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, 5-[2-etoxi-5-[4-metil-1 piperazinil]sulfonil]fenil]-1,6-di-hidro-1-metil-3-propil-
66	FENPROPOREX	16397-28-7	C ₁₂ H ₁₆ N ₂	3-(1-fenilpropan-2-ilamino)propanonitrila

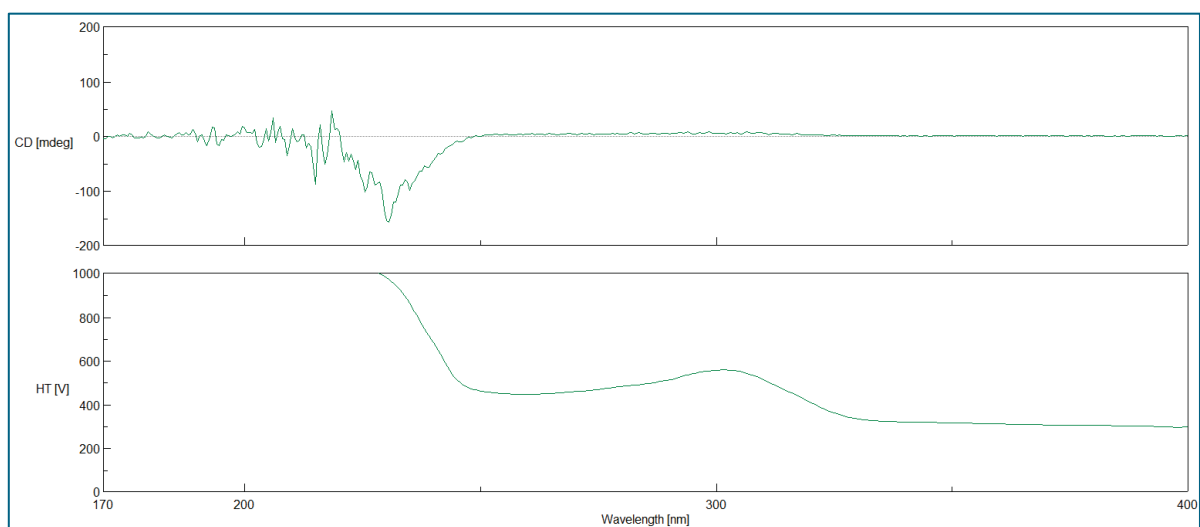
ANEXO 2 – ESPECTROS DE DICROÍSMO CIRCULAR

FIGURA 01 – ESPECTRO DE DICROÍSMO CIRCULAR DA HSA.



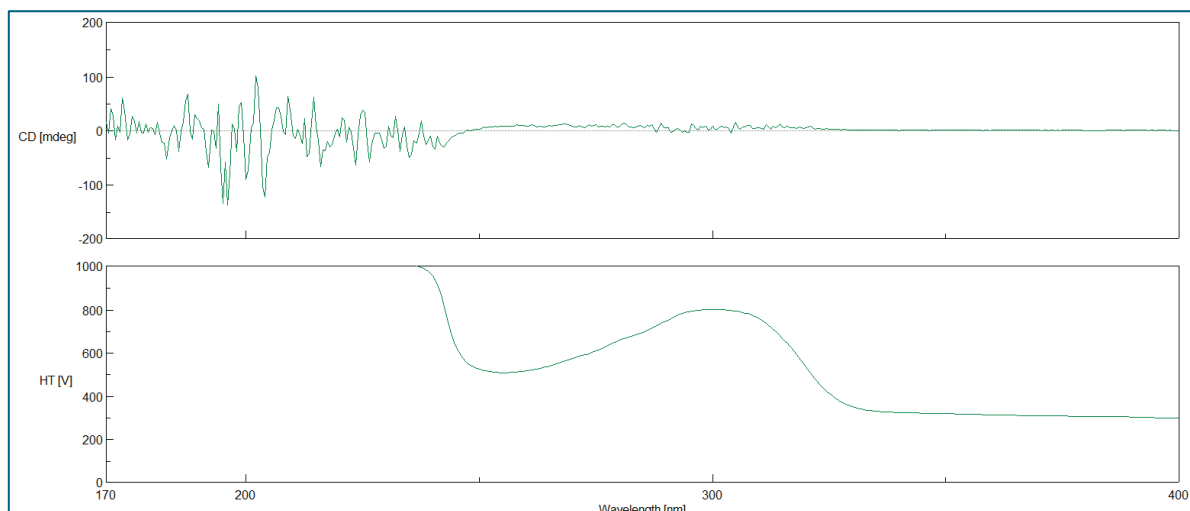
LEGENDA: Espectro de dicroísmo circular da HSA na concentração de 5×10^{-5} mM em solução de aquosa tamponada com 5% de DMSO. Parte superior apresenta o espectro de dicroísmo e a porção inferior o espectro de fluorescência UV.

FIGURA 02 – ESPECTRO DE DICROÍSMO CIRCULAR DA HSA COM ADB-BUTINACA (1:20).



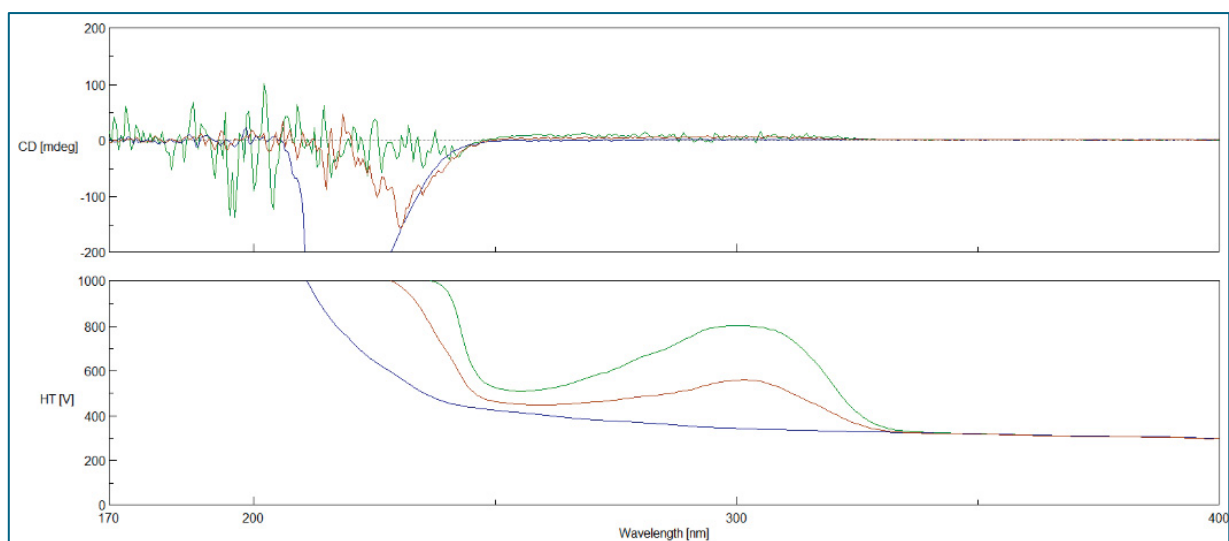
LEGENDA: Espectro de dicroísmo circular da HSA com ADB-BUTINACA na concentração de 10^{-3} mM em solução de aquosa tamponada com 5% de DMSO. Parte superior apresenta o espectro de dicroísmo e a porção inferior o espectro de fluorescência UV.

FIGURA 03 – ESPECTRO DE DICROÍSMO CIRCULAR DA HSA COM ADB-BUTINACA (1:40).



LEGENDA: Espectro de dicroísmo circular da HSA com ADB-BUTINACA na concentração de 2×10^{-3} mM em solução de aquosa tamponada com 5% de DMSO. Parte superior apresenta o espectro de dicroísmo e a porção inferior o espectro de fluorescência UV.

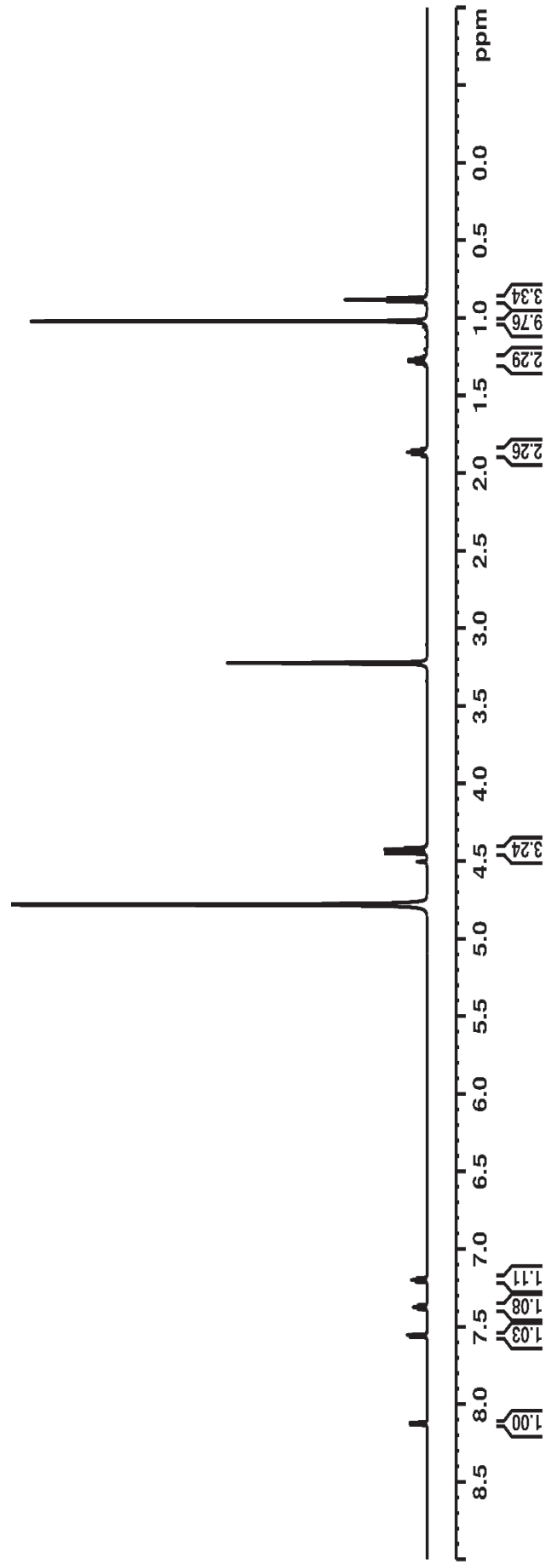
FIGURA 04 – COMPARAÇÃO DOS ESPECTRO DE DICROÍSMO CIRCULAR DA HSA COM ADB-BUTINACA.



LEGENDA: Espectro de dicroísmo circular da HSA com ADB-BUTINACA. Em azul, espectro de HSA puro. Em vermelho, espectro de HSA com ADB-BUTINACA na concentração de 10^{-4} mM. Em verde, HSA com ADB-BUTINACA na concentração de 2×10^{-3} mM na concentração de 2×10^{-3} mM.

ANEXO 3 – ESPECTROS DE RMN DE ^1H

FIGURA 1 – ESPECTRO DE RMN ^1H DA ADB-BUTINACAEM METANOL DEUTERADO.



ANEXO 4 – ESPECTROS DA BIBLIOTECA DE IV

FIGURA 1 - ESPECTRO DE IV DE ADB-BUTINACA OBITIDO DA BIBLIOTECA FORENSE

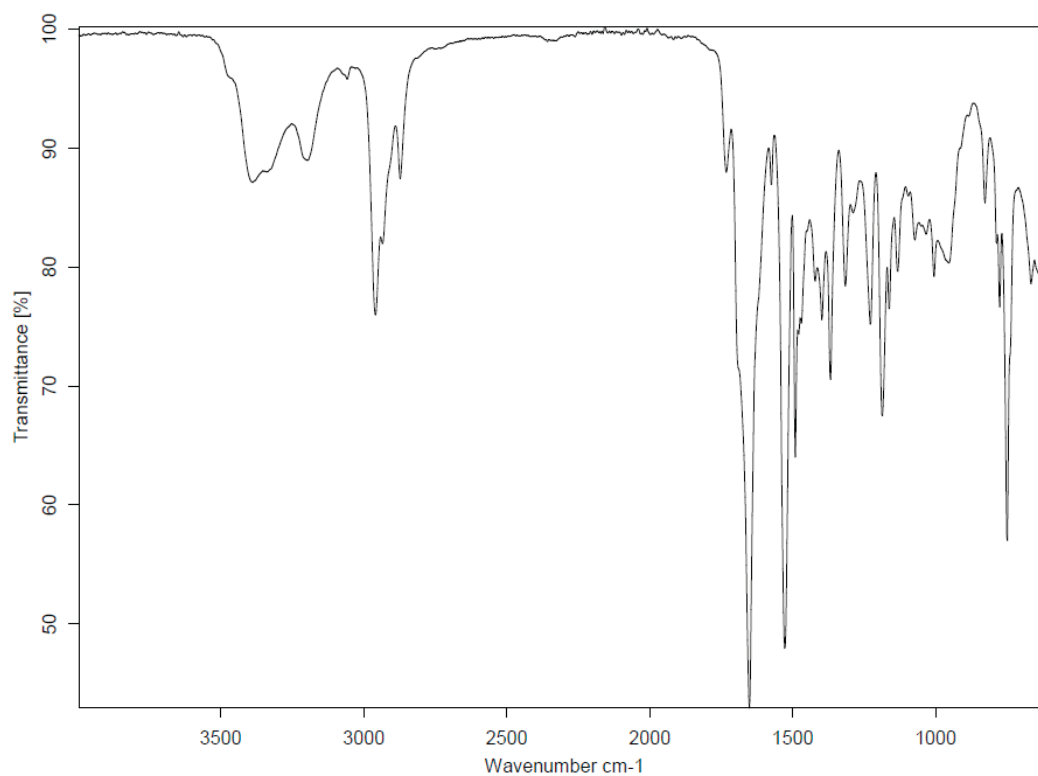


FIGURA 2- ESPECTRO DE IV DE ADB-4en-PINACA OBITIDO DA BIBLIOTECA FORENSE.

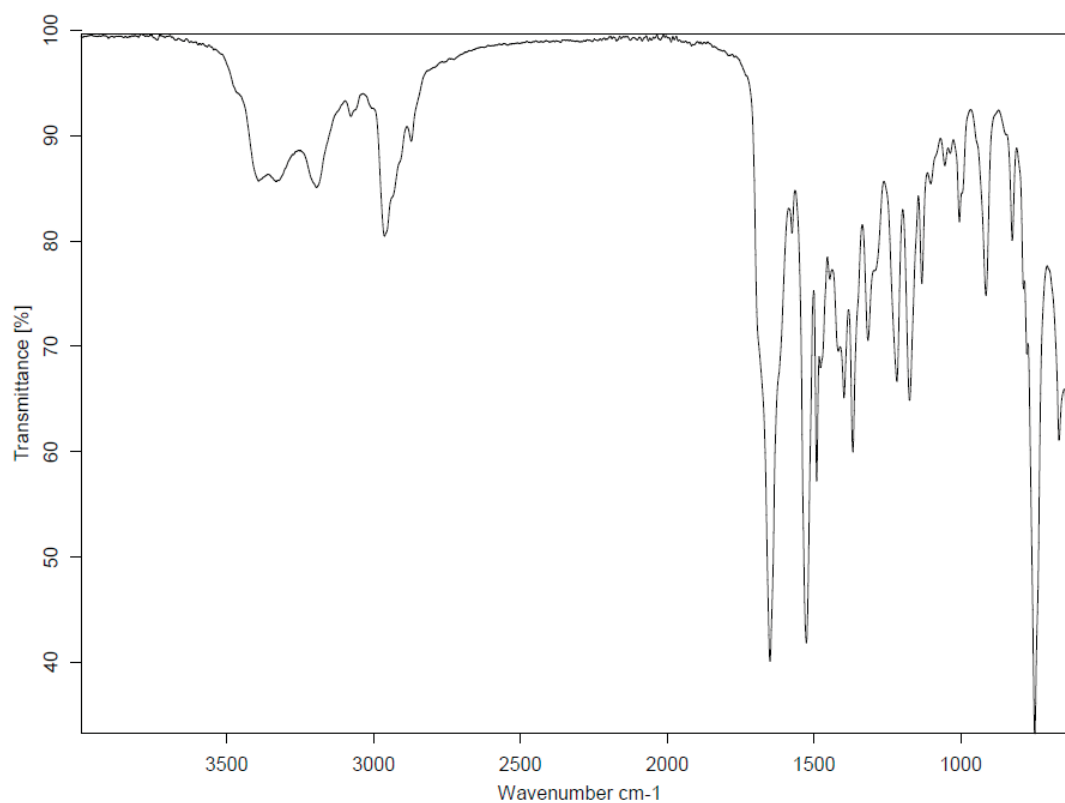


FIGURA 3 – ESPECTRO DE IV DE BROMAZOLAM OBTIDO DA BIBLIOTECA FORENSE.

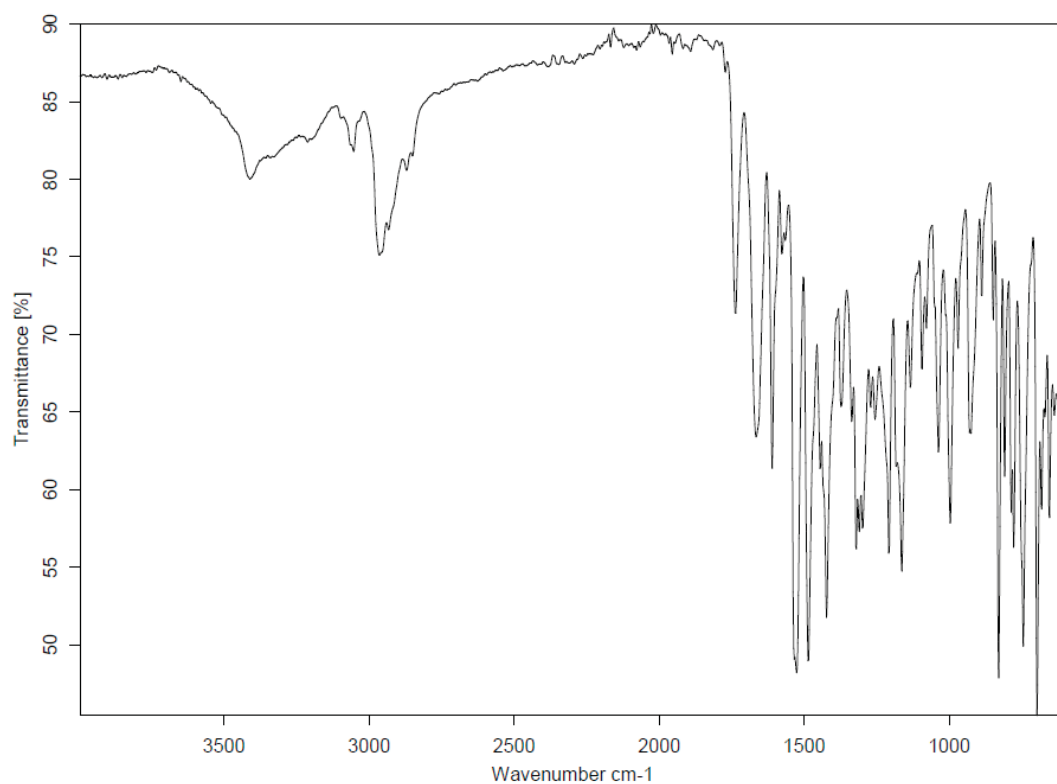


FIGURA 4 - ESPECTRO DE IV DE CAFEÍNA OBITIDO DA BIBLIOTECA FORENSE.

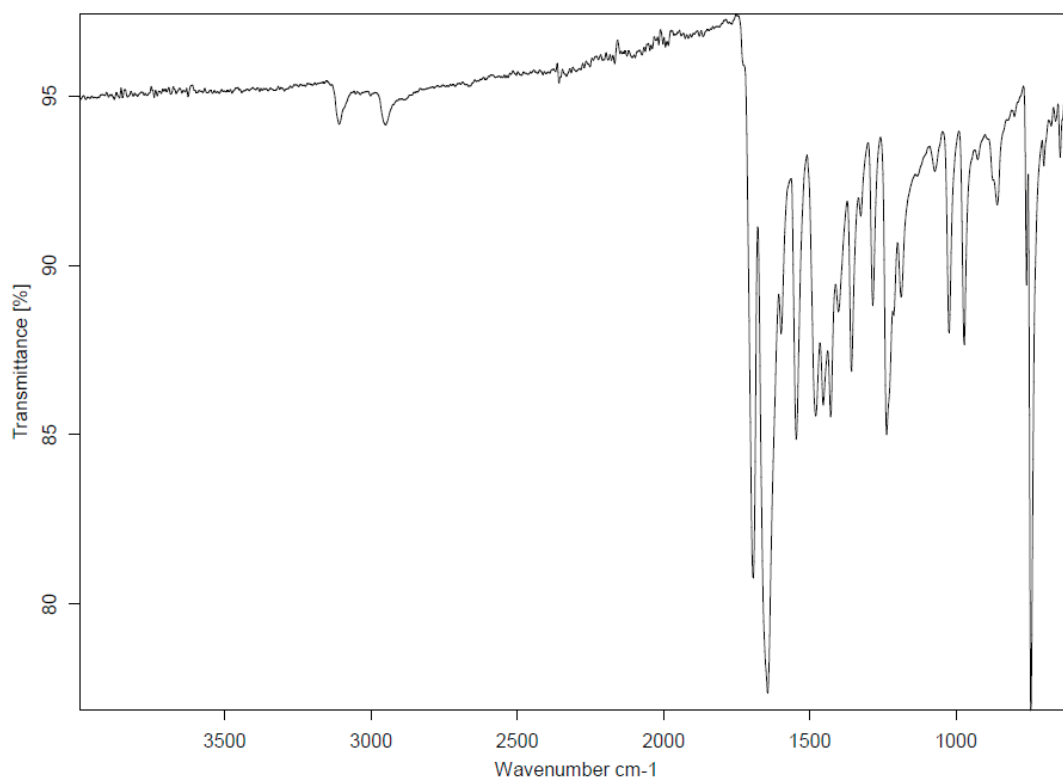


FIGURA 5 – ESPECTRO DE IV DE CETAMINA OBITIDO DA BIBLIOTECA FORENSE

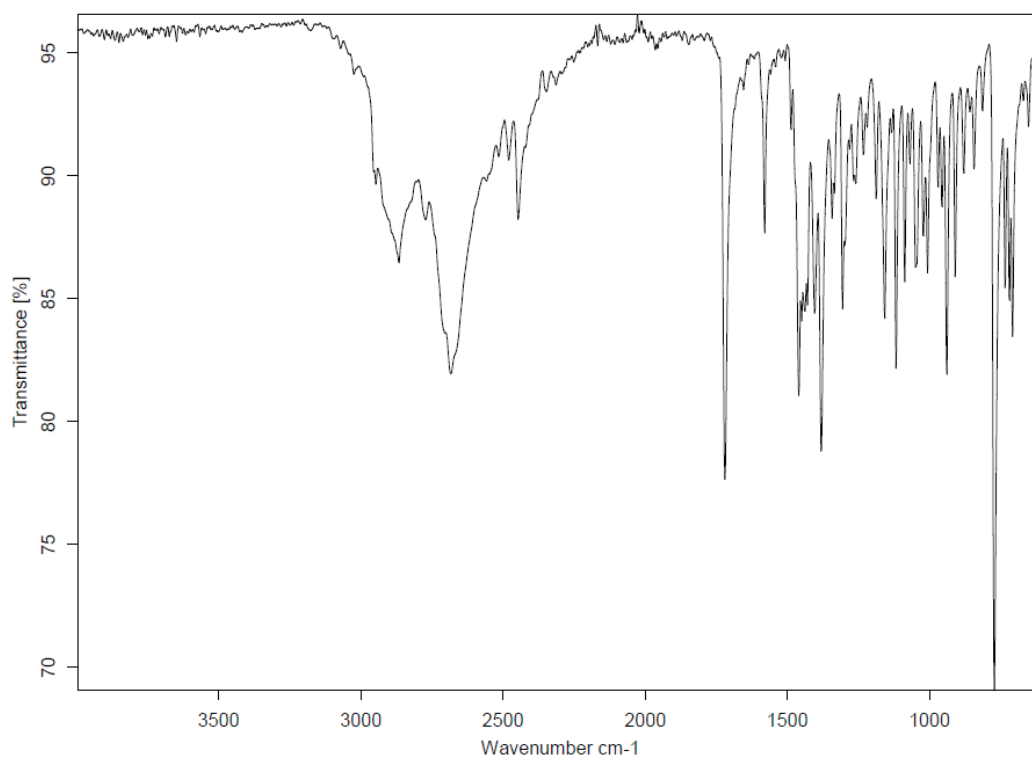


FIGURA 6 – ESPECTRO DE IV DE CBD OBTIDO DA BIBLIOTECA FORENSE.

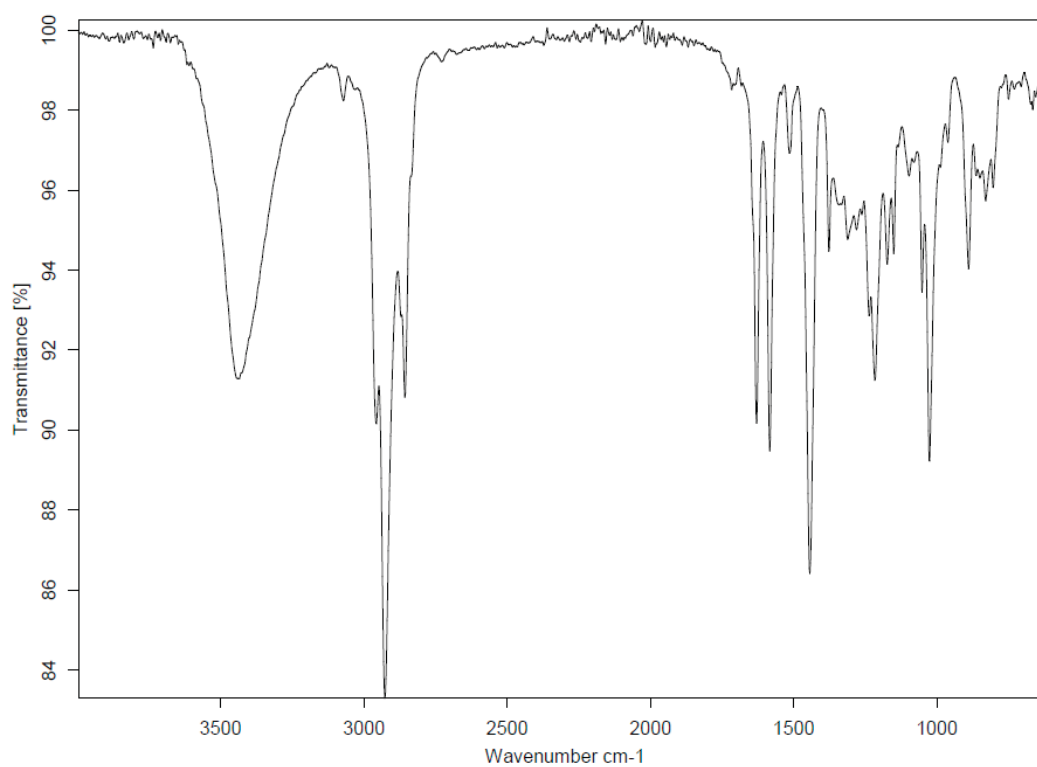


FIGURA 7 - ESPECTRO DE IV DE DOB OBTIDO DA BIBLIOTECA FORENSE.

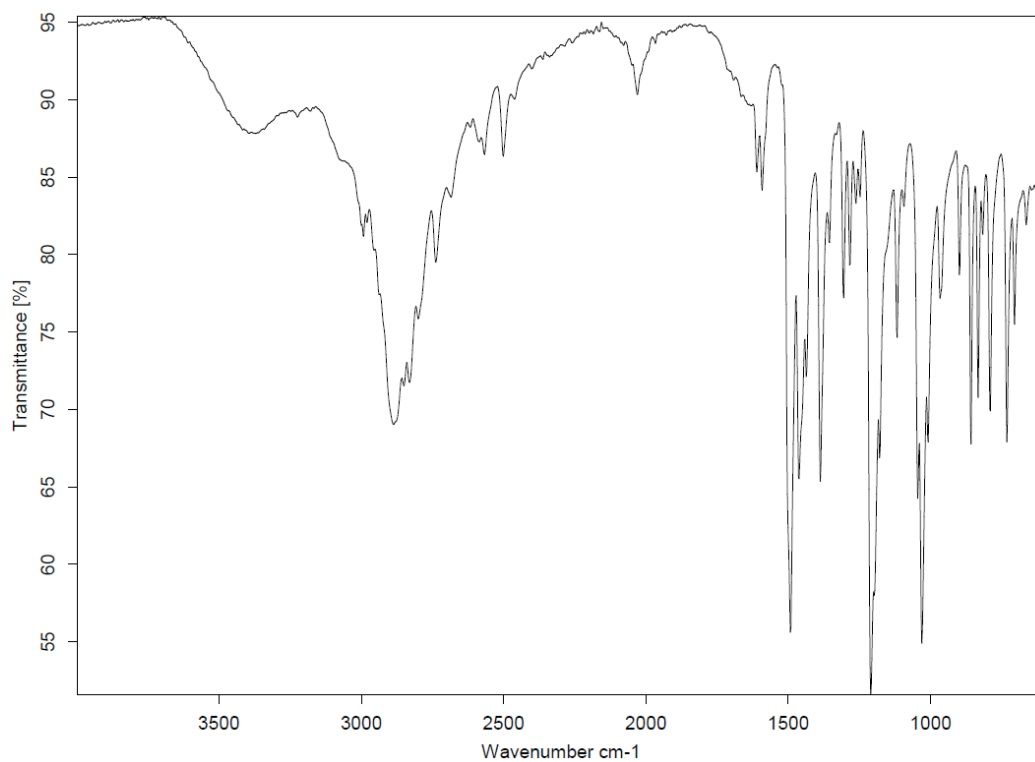


FIGURA 8 - ESPECTRO DE IV DE DOC OBTIDO DA BIBLIOTECA FORENSE.

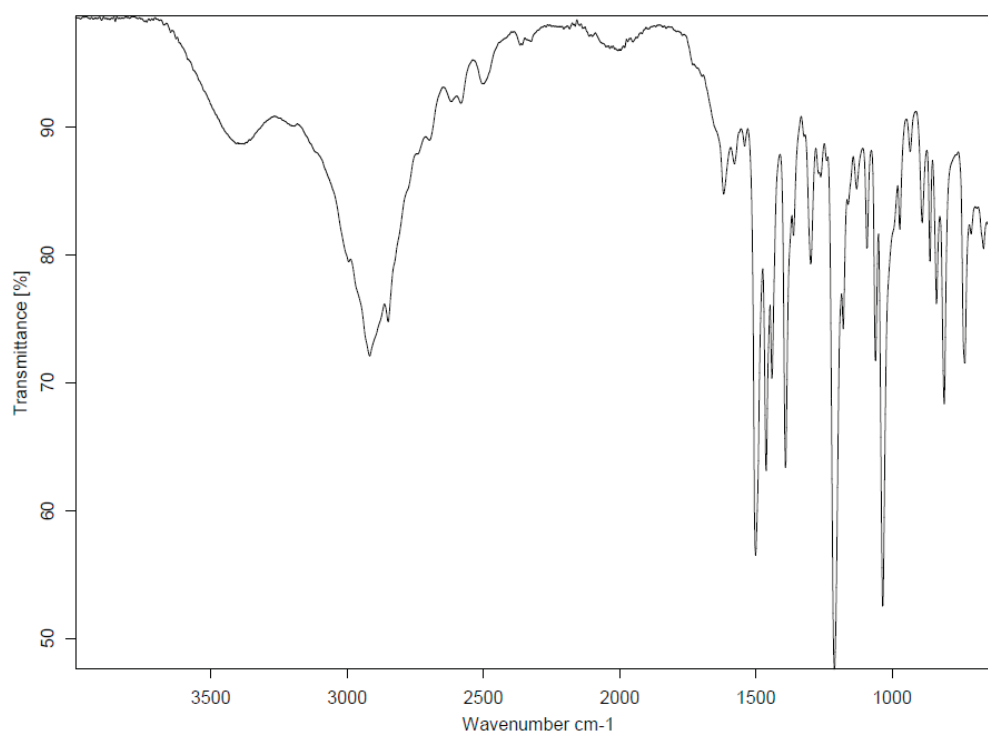


FIGURA 9 - ESPECTRO DE IV DE ETILONE OBTIDO DA BIBLIOTECA FORENSE.

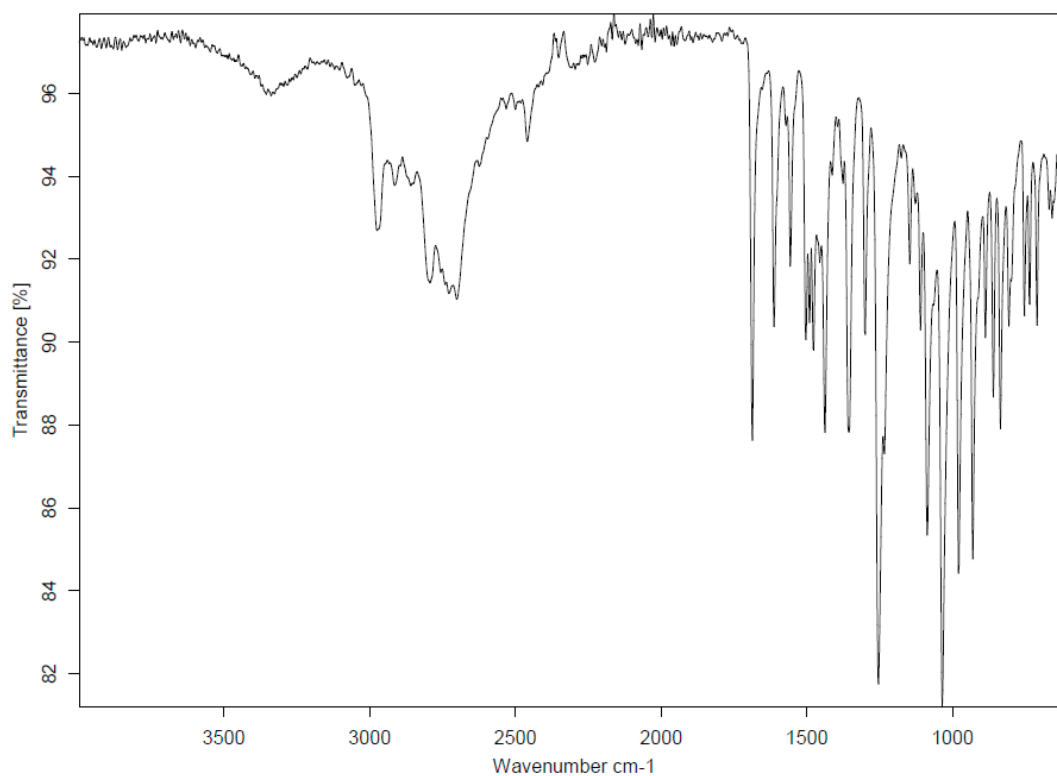


FIGURA 10 - ESPECTRO DE IV DE FENTANIL OBTIDO DA BIBLIOTECA FORENSE

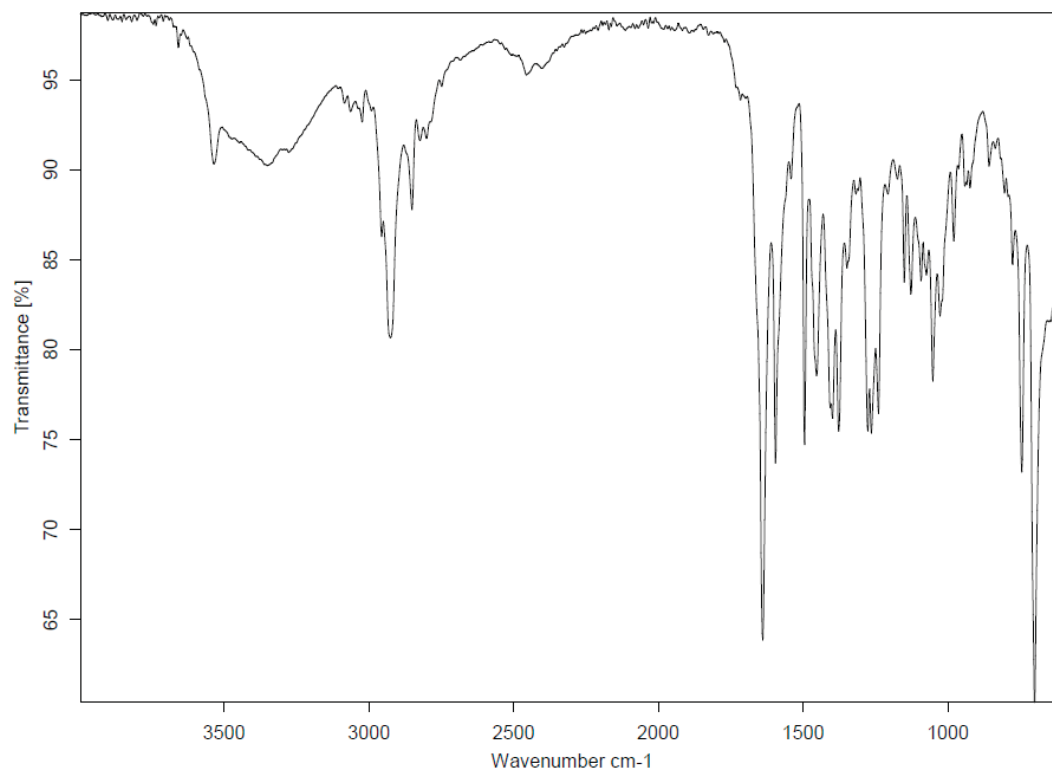


FIGURA 11 - ESPECTRO DE IV DE FURANIL- FENTANIL OBTIDO DA BIBLIOTECA FORENSE.

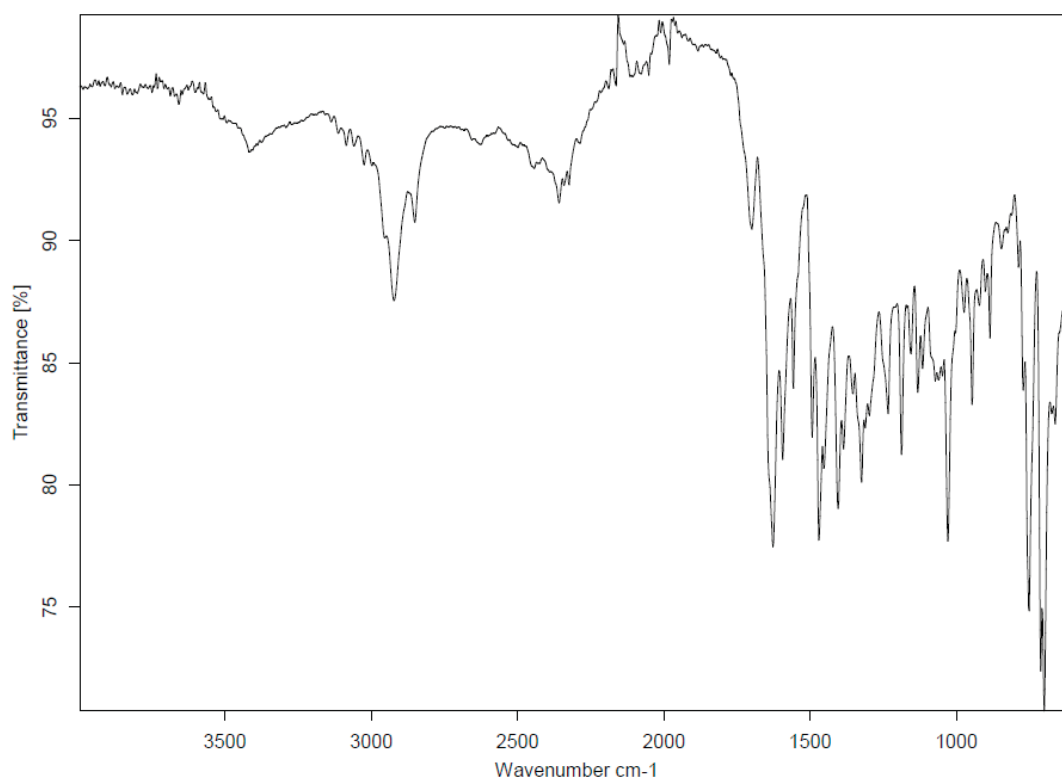


FIGURA 12 - ESPECTRO DE IV DE HELIONAL OBTIDO DA BIBLIOTECA FORENSE.

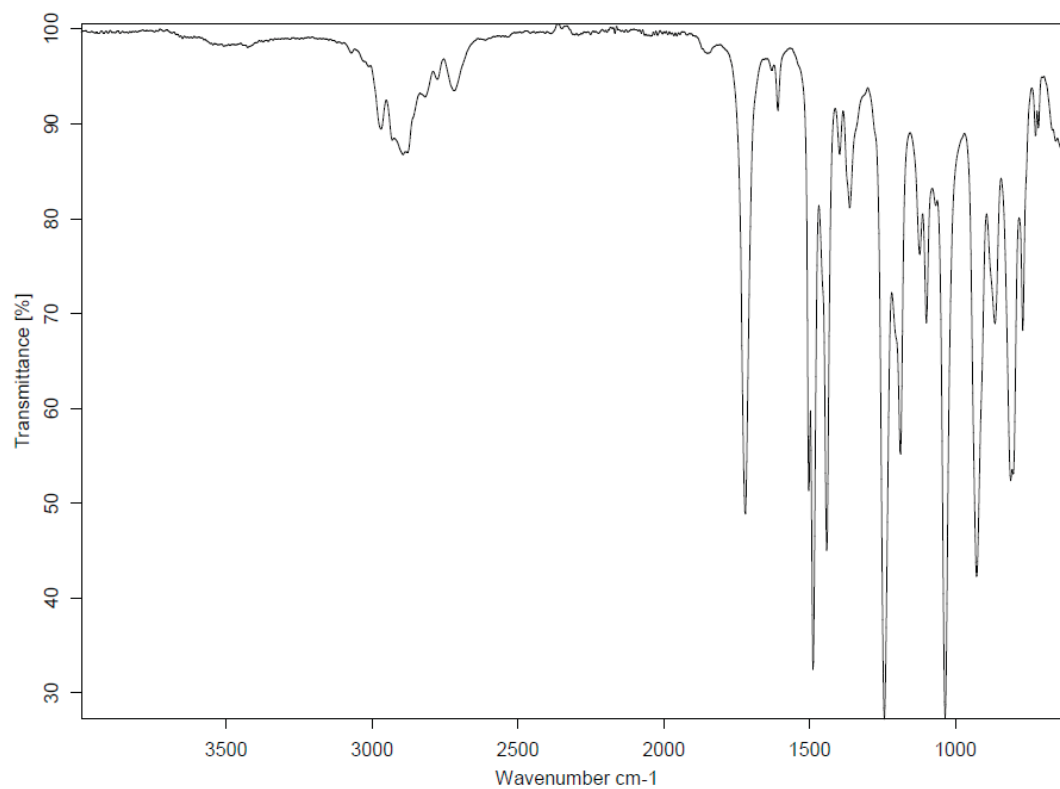


FIGURA 13 - ESPECTRO DE IV DE ISOPROPILBENZILAMINA OBTIDO DA BIBLIOTECA FORENSE.

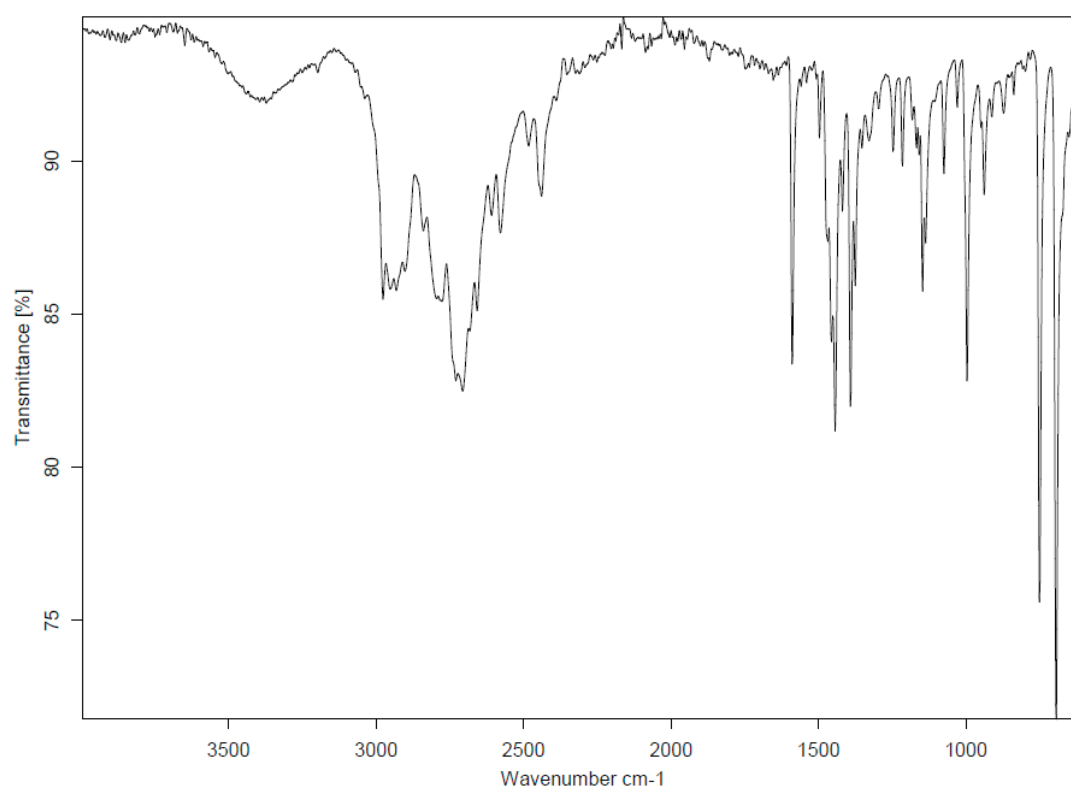


FIGURA 14 – ESPECTRO DE IV DE MDA OBTIDO DA BIBLIOTECA FORENSE.

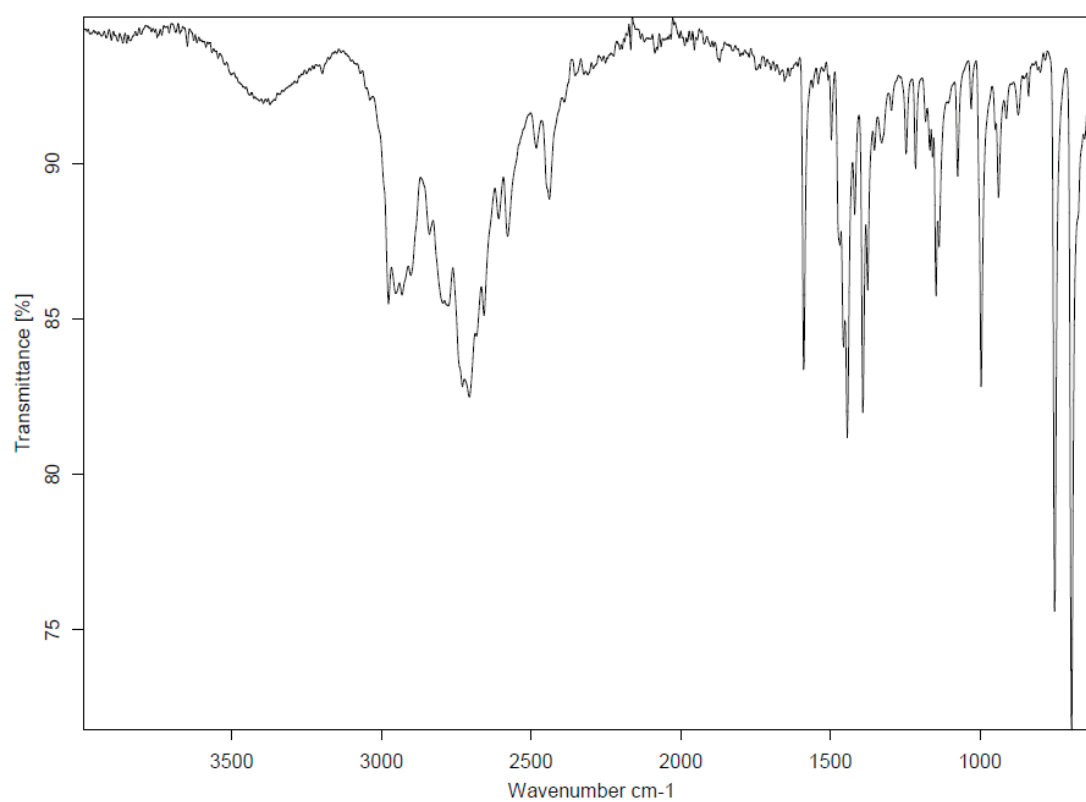
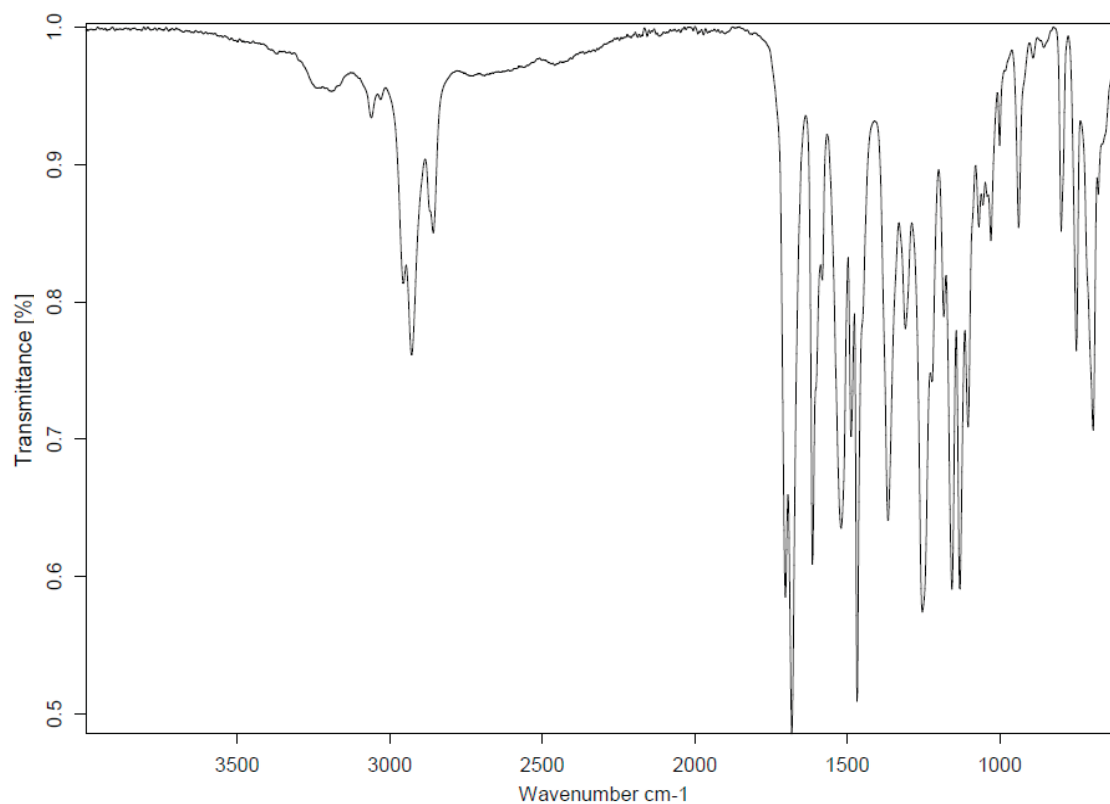


FIGURA 15 - ESPECTRO DE IV DE MDA-19 OBTIDO DA BIBLIOTECA FORENSE.



FIGURAS 16 - ESPECTRO DE IV DE MDMA OBTIDO DA BIBLIOTECA FORENSE.

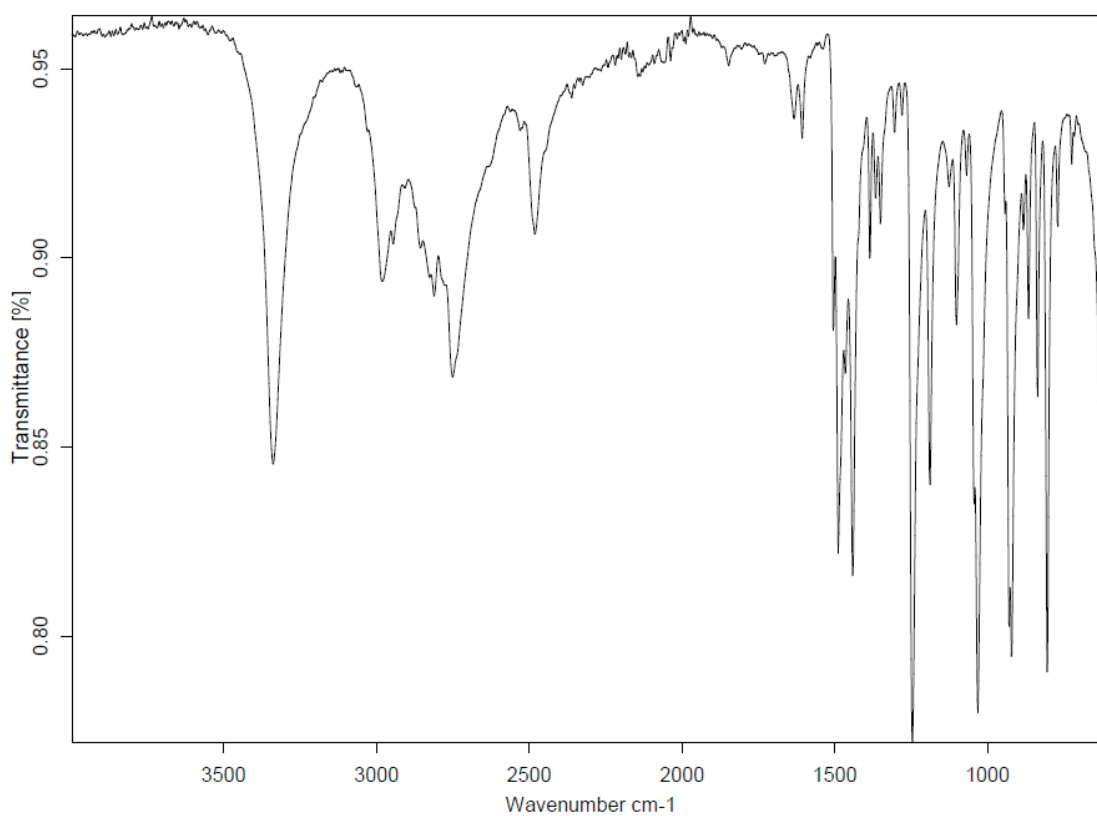


FIGURA 17 - ESPECTRO DE IV DE MDMB - BUTINACA OBTIDO DA BIBLIOTECA FORENSE.

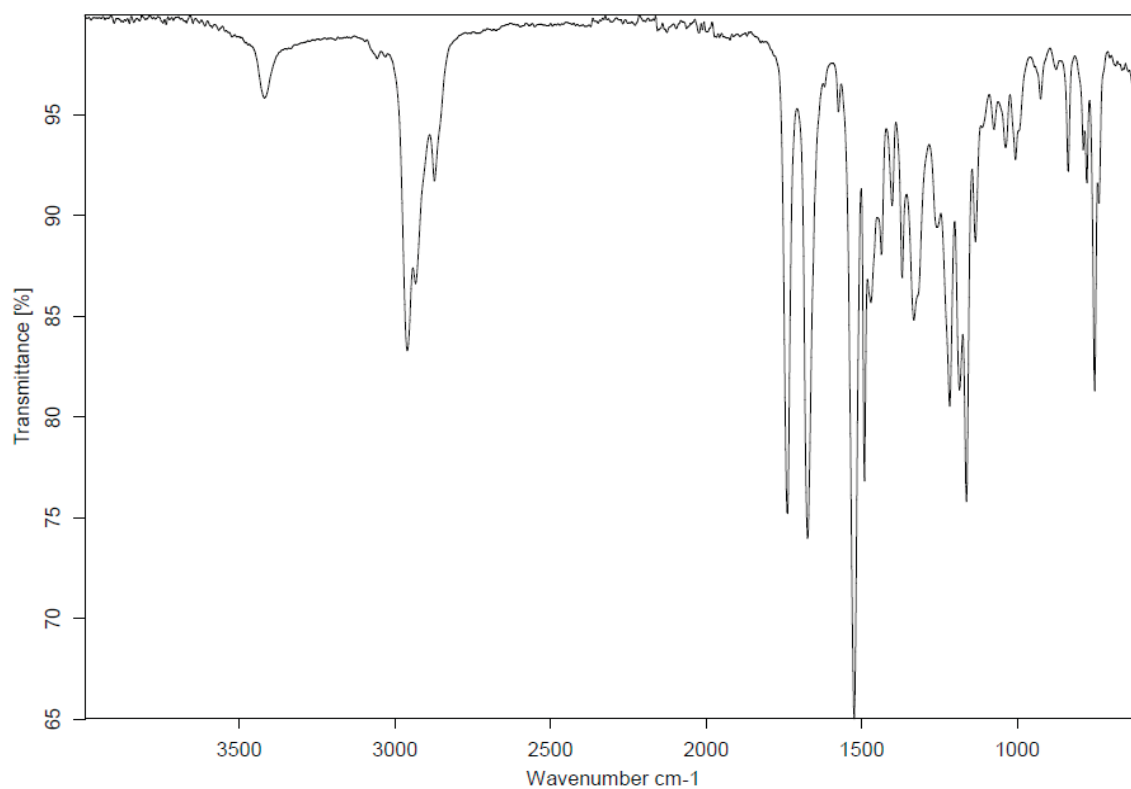


FIGURA 18 - ESPECTRO DE IV DE MDMB – 5Br- iNACA OBTIDO DA BIBLIOTECA FORENSE.

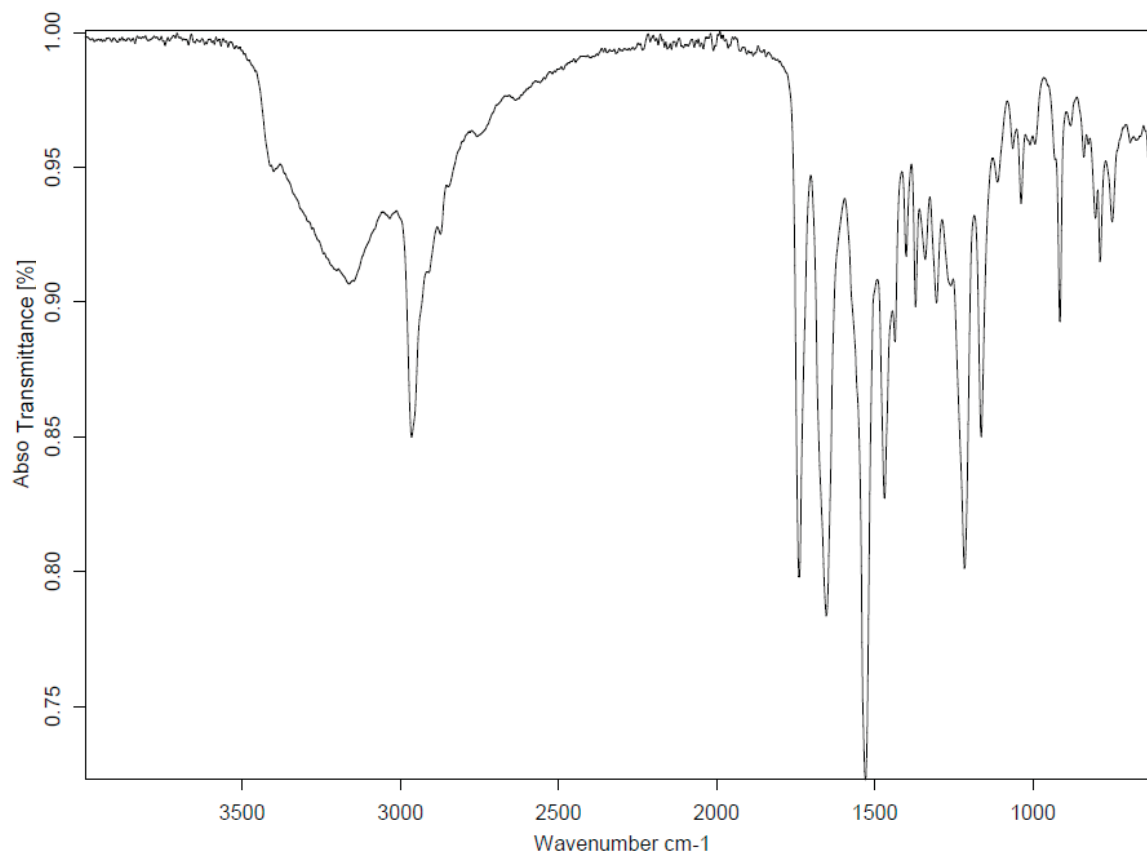


FIGURA 19 - ESPECTRO DE IV DE MDMB -4en- PINACA OBTIDO DA BIBLIOTECA FORENSE.

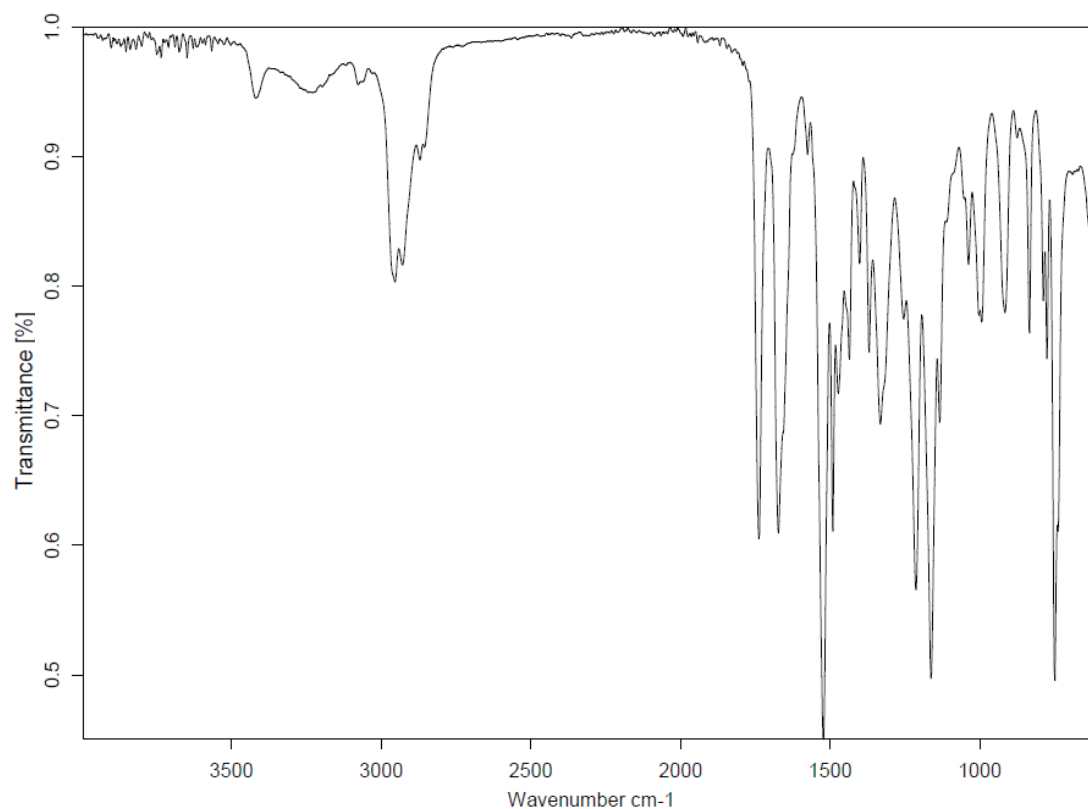


FIGURA 20 - ESPECTRO DE IV DE METANFETAMINA OBTIDO DA BIBLIOTECA FORENSE.

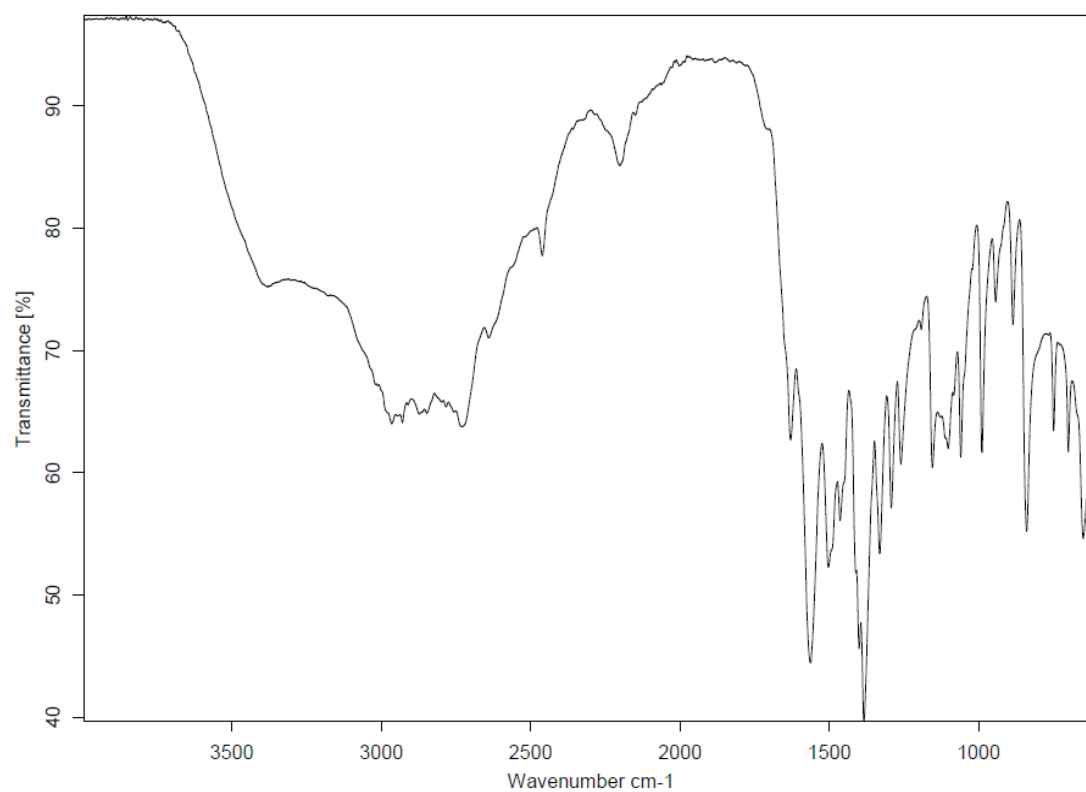


FIGURA 21 - ESPECTRO DE IV DE N-ETILPENTILONA OBTIDO DA BIBLIOTECA FORENSE.

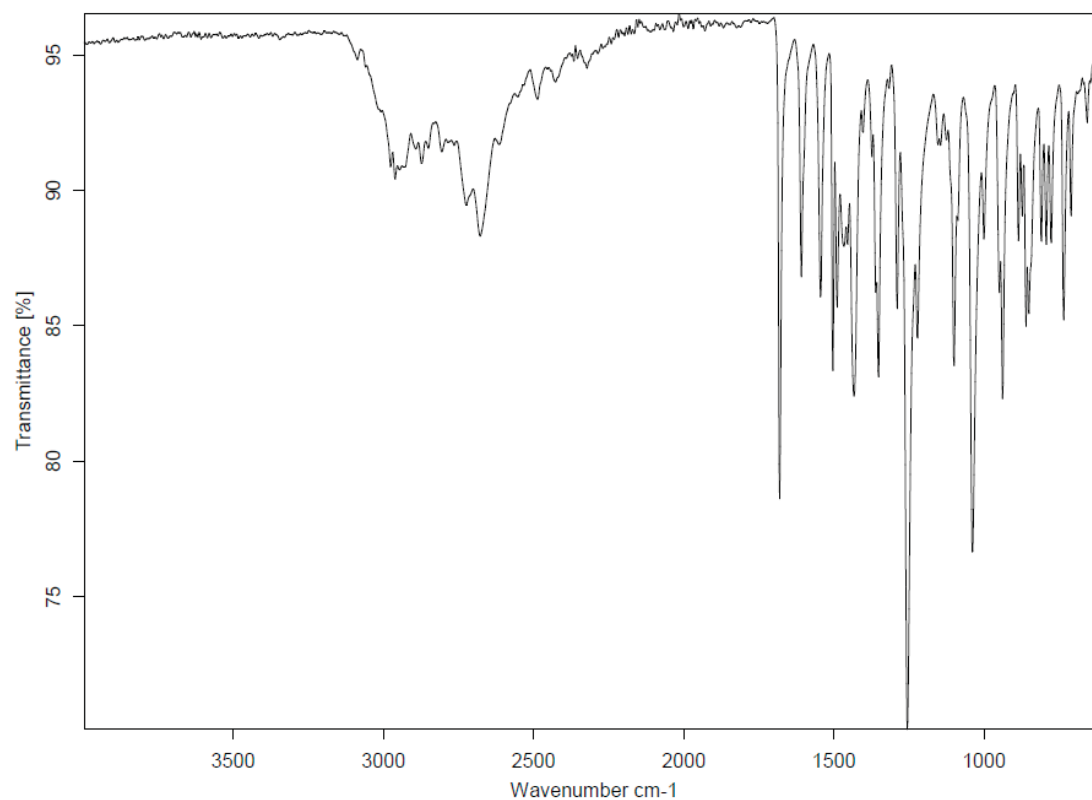


FIGURA 22 - ESPECTRO DE IV DE N-ETILPENTILONA OBTIDO DA BIBLIOTECA FORENSE.

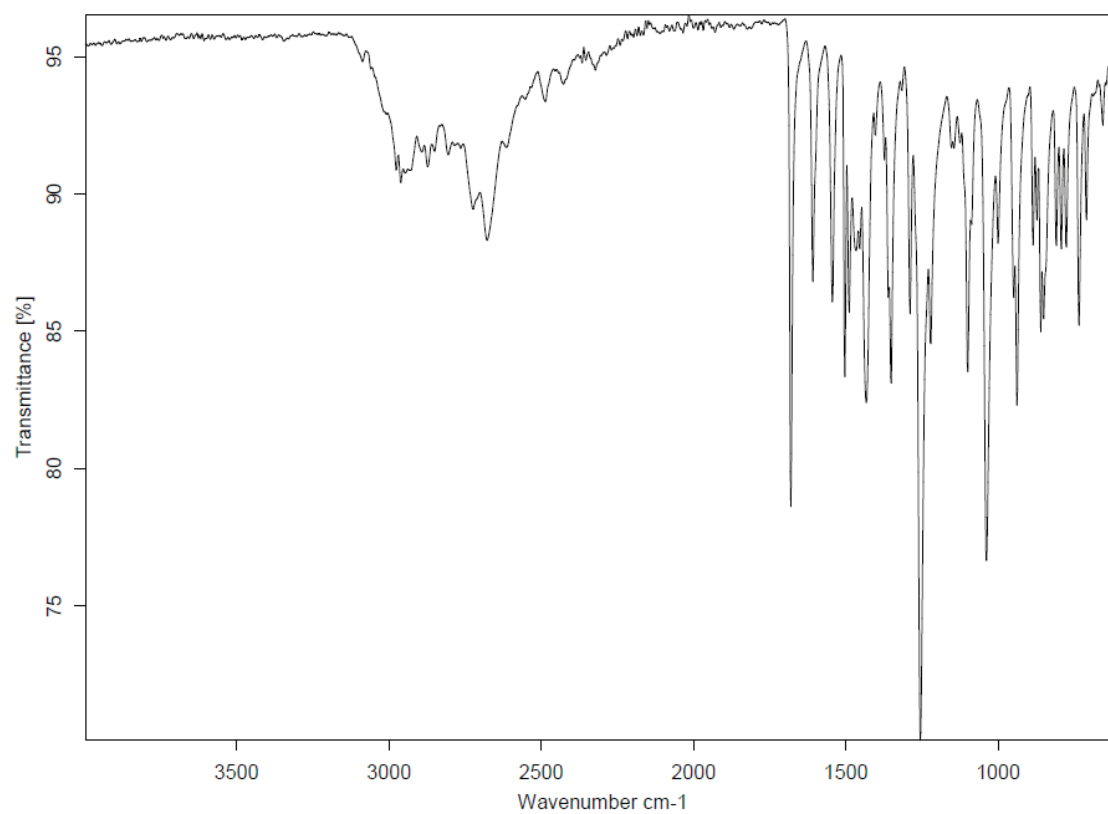


FIGURA 23 - ESPECTRO DE IV DE 25B- NBOHOBTIDO DA BIBLIOTECA FORENSE.

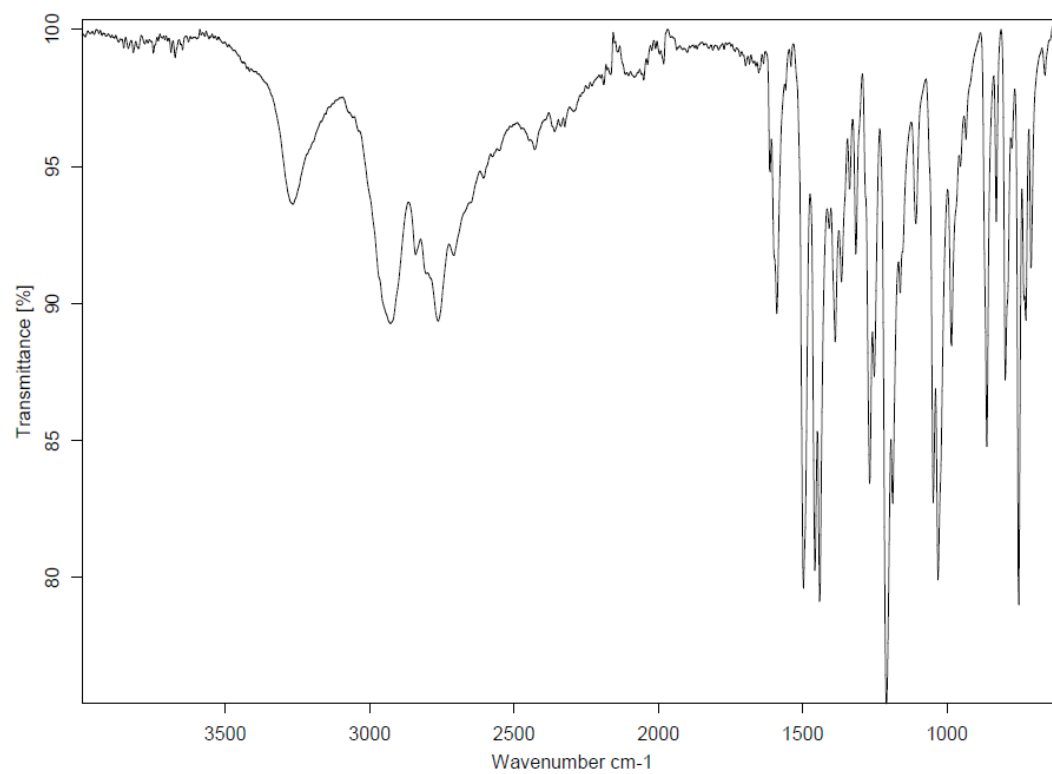


FIGURA 24 - ESPECTRO DE IV DE 25I- NBOH OBTIDO DA BIBLIOTECA FORENSE.

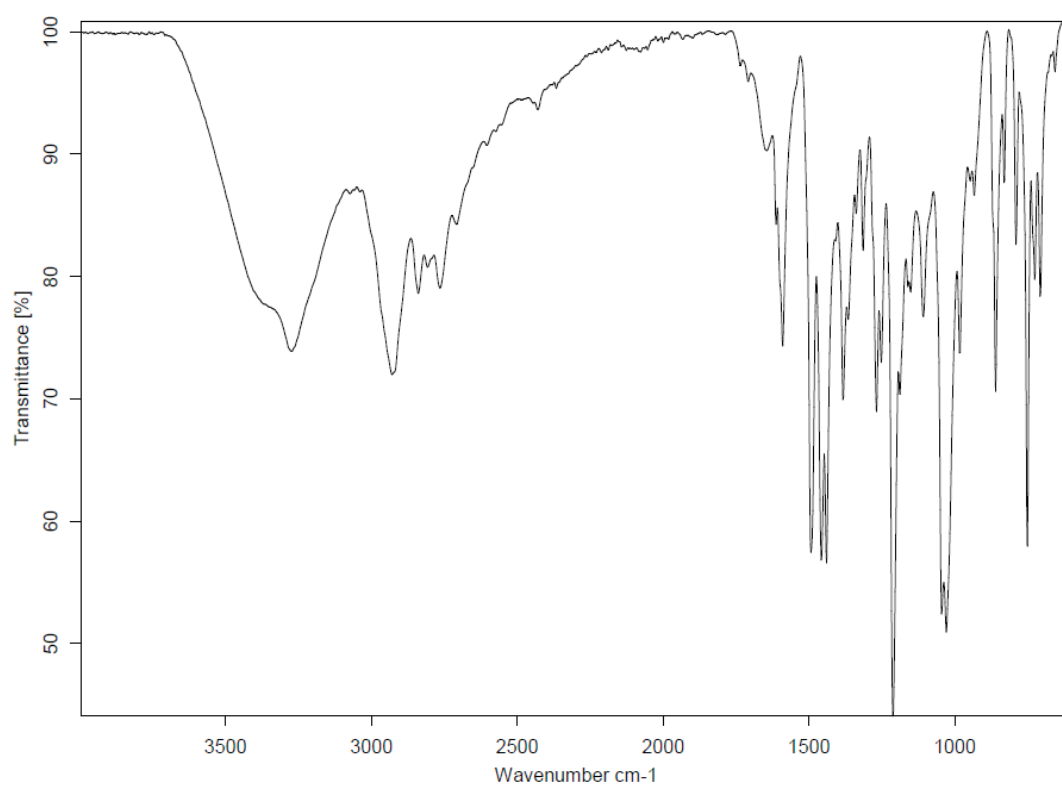


FIGURA 25 - ESPECTRO DE IV DE 25E- NBOH OBTIDO DA BIBLIOTECA FORENSE.

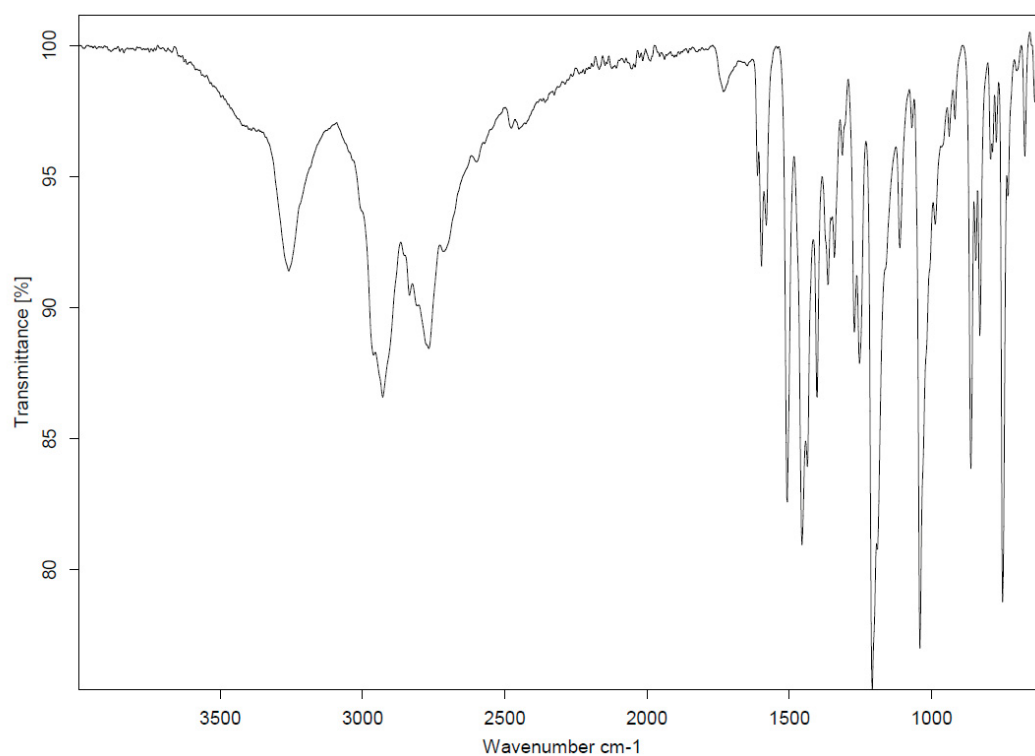


FIGURA 26 - ESPECTRO DE IV DE 25B- NBOMe OBTIDO DA BIBLIOTECA FORENSE.

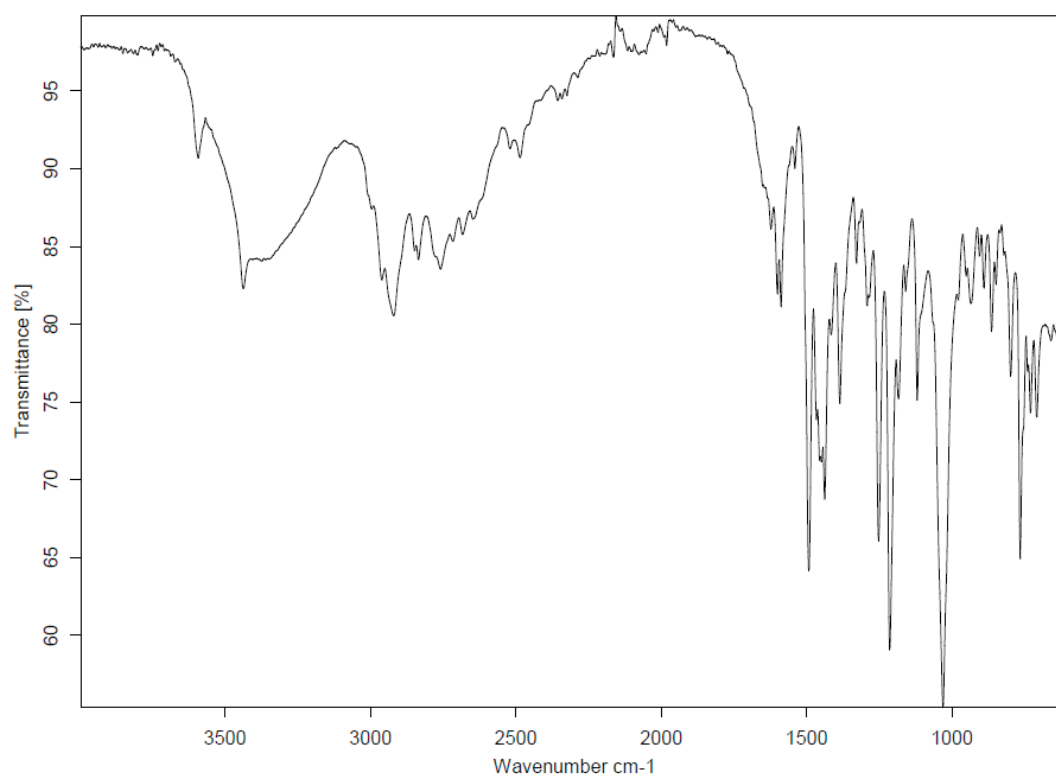


FIGURA 27 - ESPECTRO DE IV DE 25i- NBOMe OBTIDO DA BIBLIOTECA FORENSE.

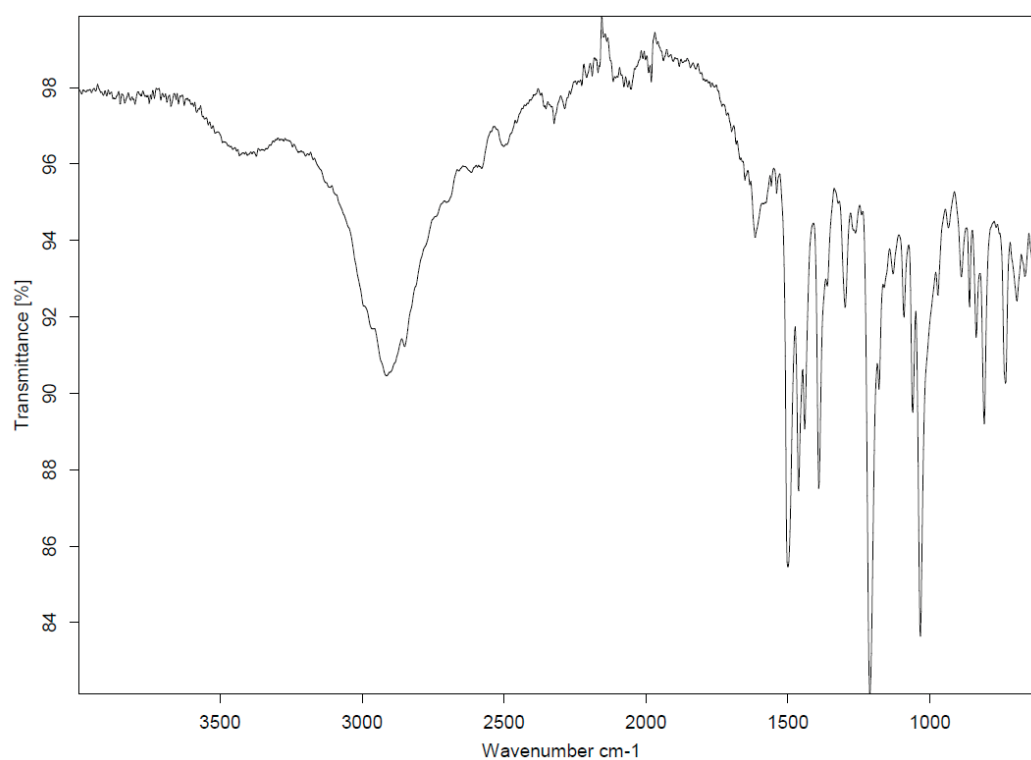
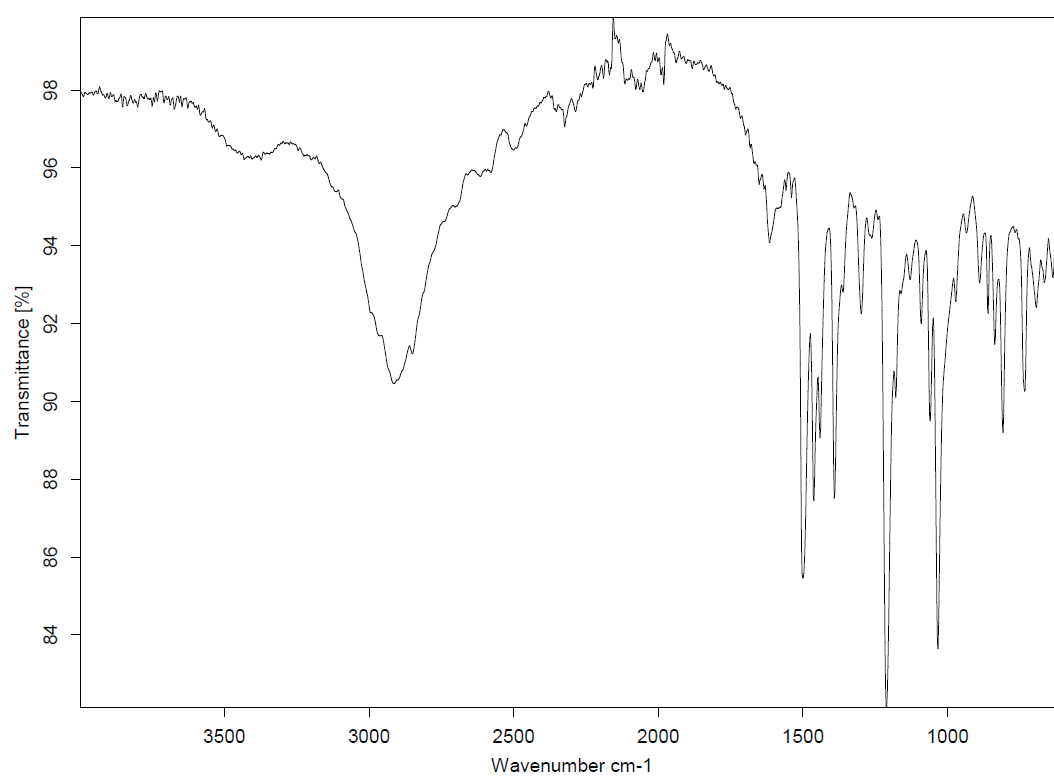


FIGURA 28 – ESPECTRO DE IV DE 30N- NBOMe OBTIDO DA BIBLIOTECA FORENSE.



ANEXO 5 – ESPECTROS DA BIBLIOTECA DE EM.

FIGURA 1 - ESPECTRO DE MASSAS OBTIDO POR GC-MS PARA ADB-BUTINACA DA BIBLIOTECA FORENSE.

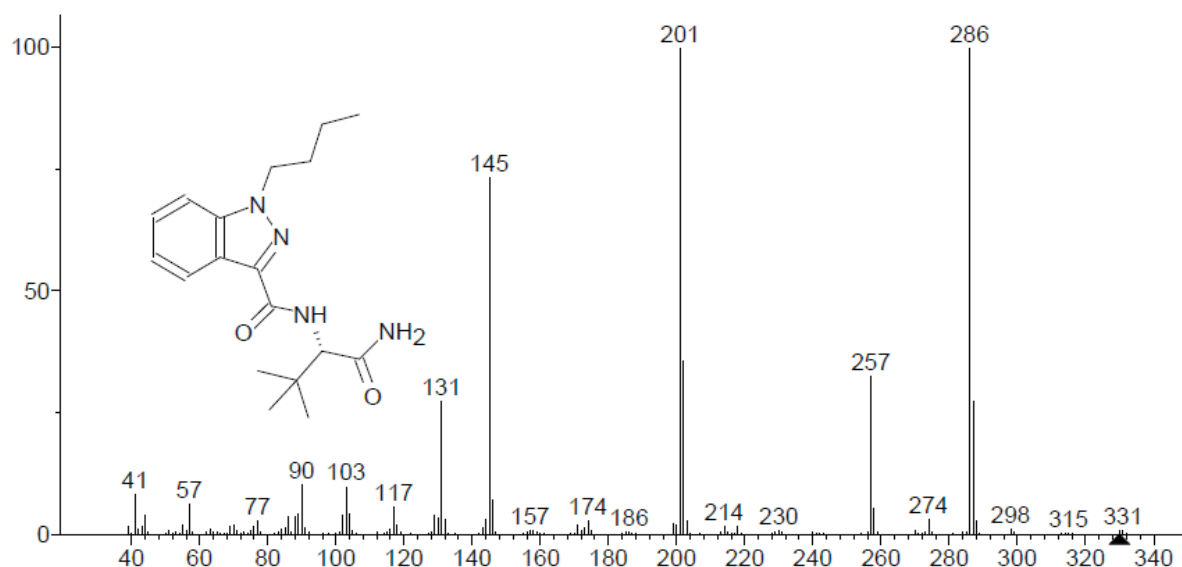


FIGURA 2 - ESPECTRO DE MASSAS OBTIDO POR GC-MS PARA BROMAZOLAM DA BIBLIOTECA FORENSE.

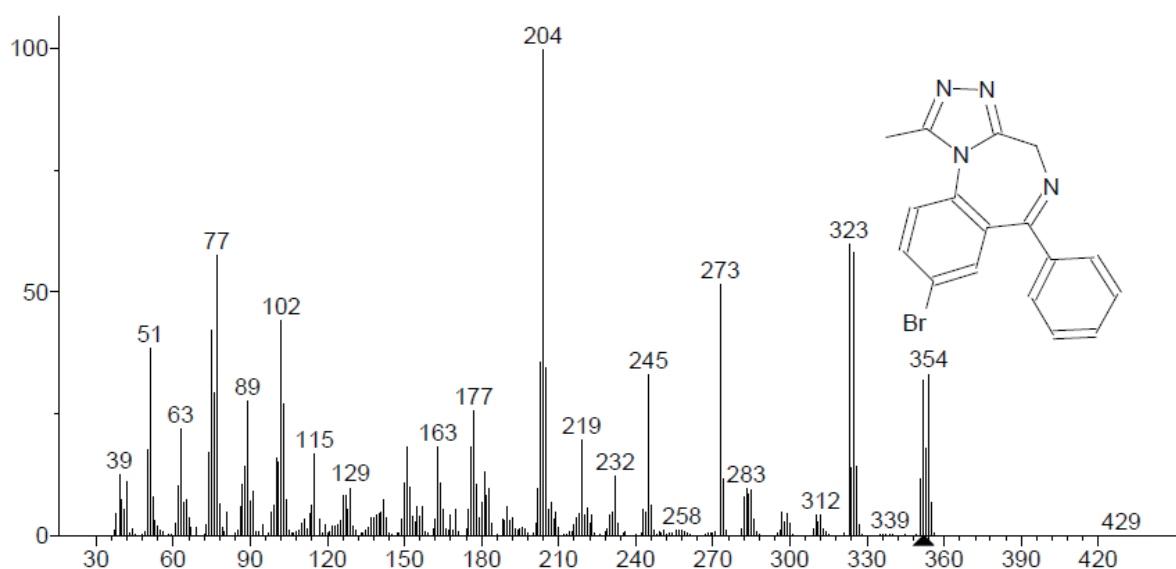


FIGURA 3 - ESPECTRO DE MASSAS OBTIDO POR GC-MS PARA ADB-4en-PINACA DA BIBLIOTECA FORENSE.

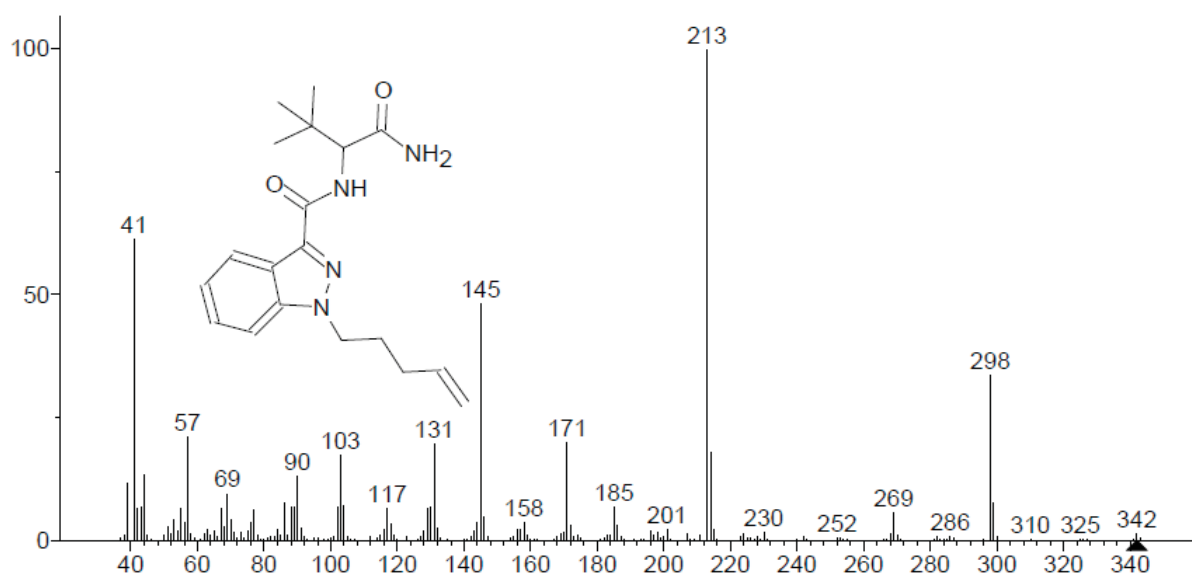


FIGURA 4 - ESPECTRO DE MASSAS OBTIDO POR GC-MS PARA ADB-BUTINACA DA BIBLIOTECA FORENSE.

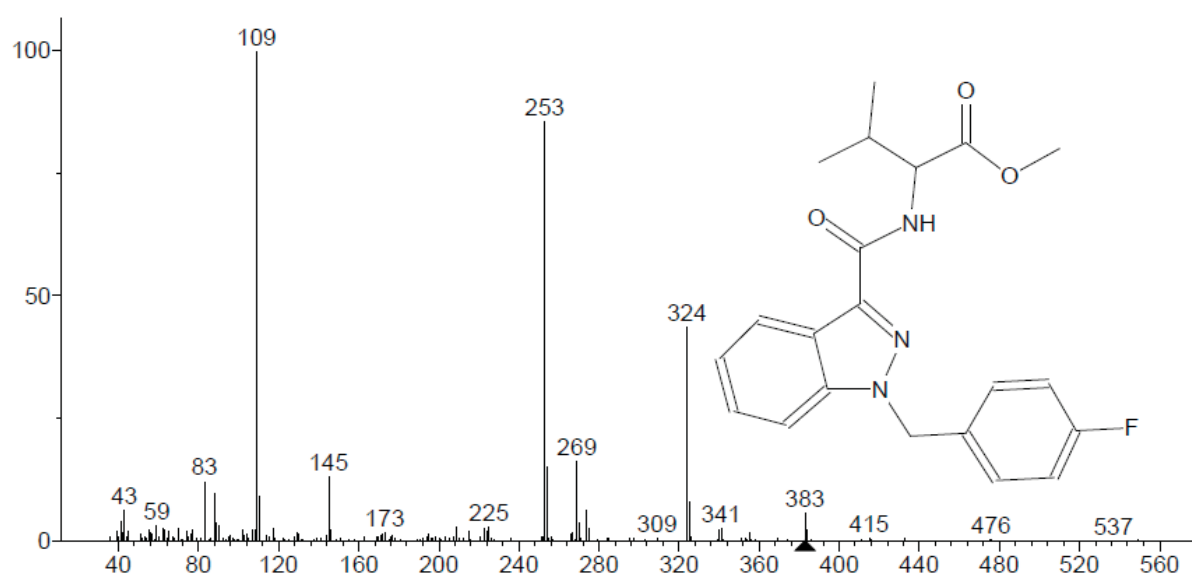


FIGURA 5 - ESPECTRO DE MASSAS OBTIDO POR GC-MS PARA CAFEÍNA DA BIBLIOTECA FORENSE.

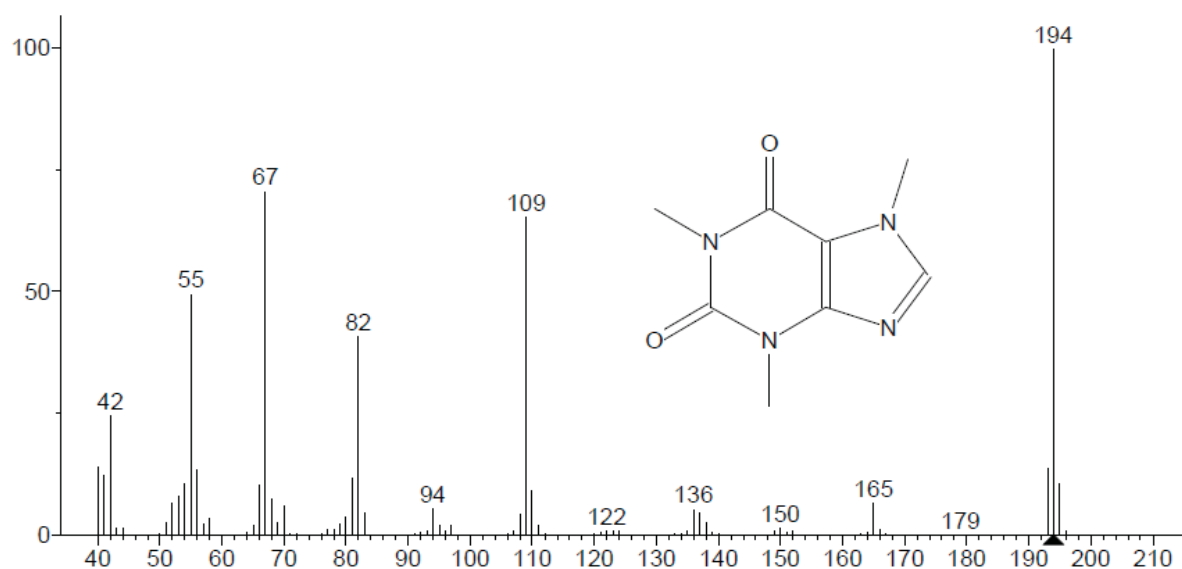


FIGURA 6- ESPECTRO DE MASSAS OBTIDO POR GC-MS PARA CETAMINA DA BIBLIOTECA FORENSE.

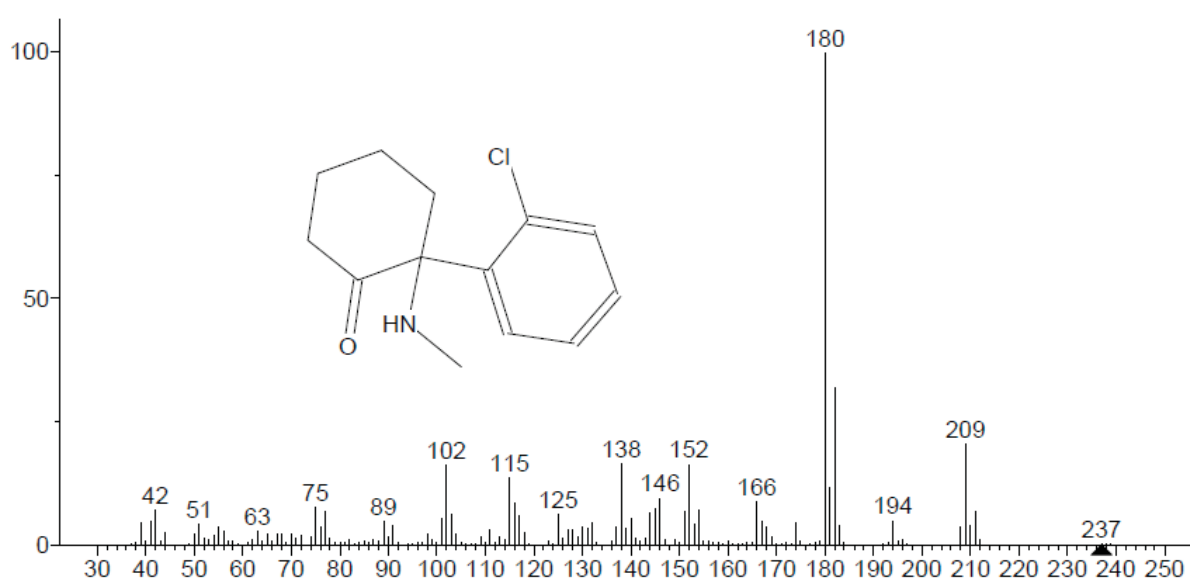


FIGURA 7- ESPECTRO DE MASSAS OBTIDO POR GC-MS PARA CLOBENZOREX DA BIBLIOTECA FORENSE.

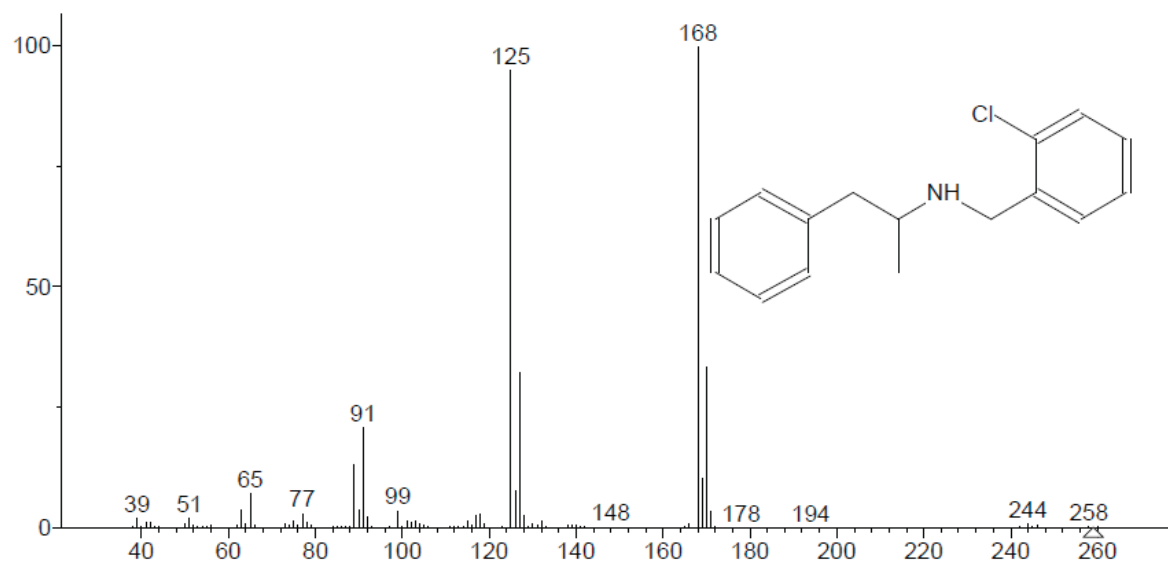


FIGURA 8 – ESPECTRO DE MASSAS OBTIDO POR GC-MS PARA DOB DA BIBLIOTECA FORENSE.

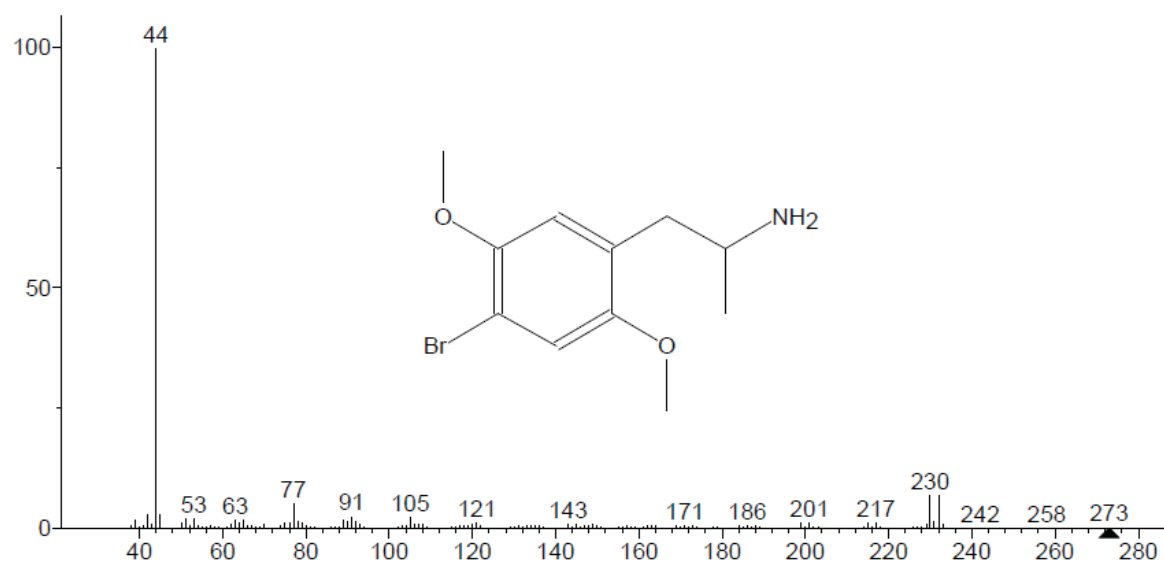


FIGURA 9 - ESPECTRO DE MASSAS OBTIDO POR GC-MS PARA DOC DA BIBLIOTECA FORENSE.

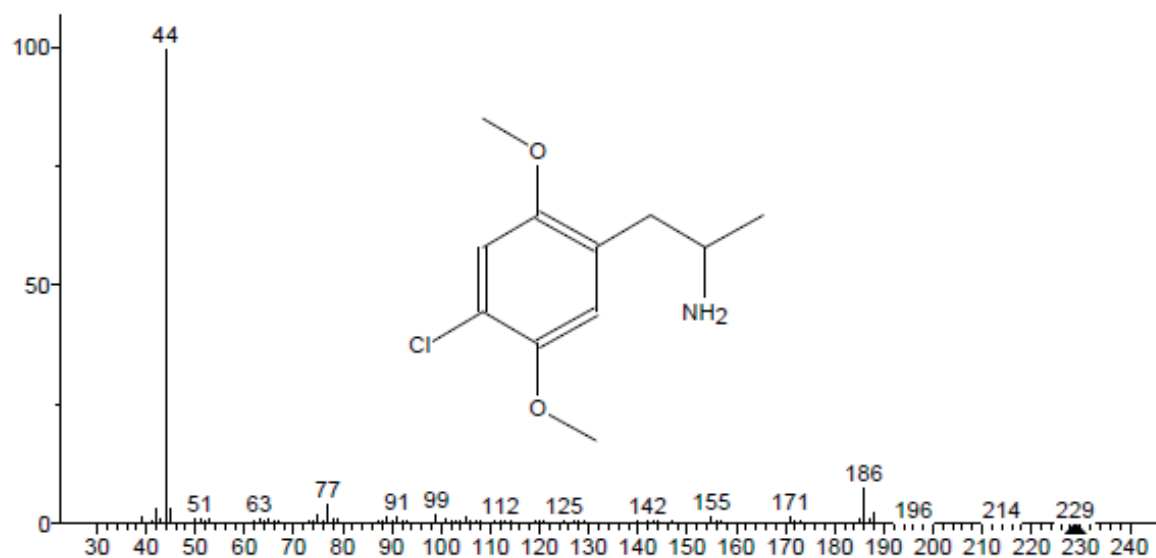


FIGURA 10 - ESPECTRO DE MASSAS OBTIDO POR GC-MS PARA DIBUTILONA DA BIBLIOTECA FORENSE.

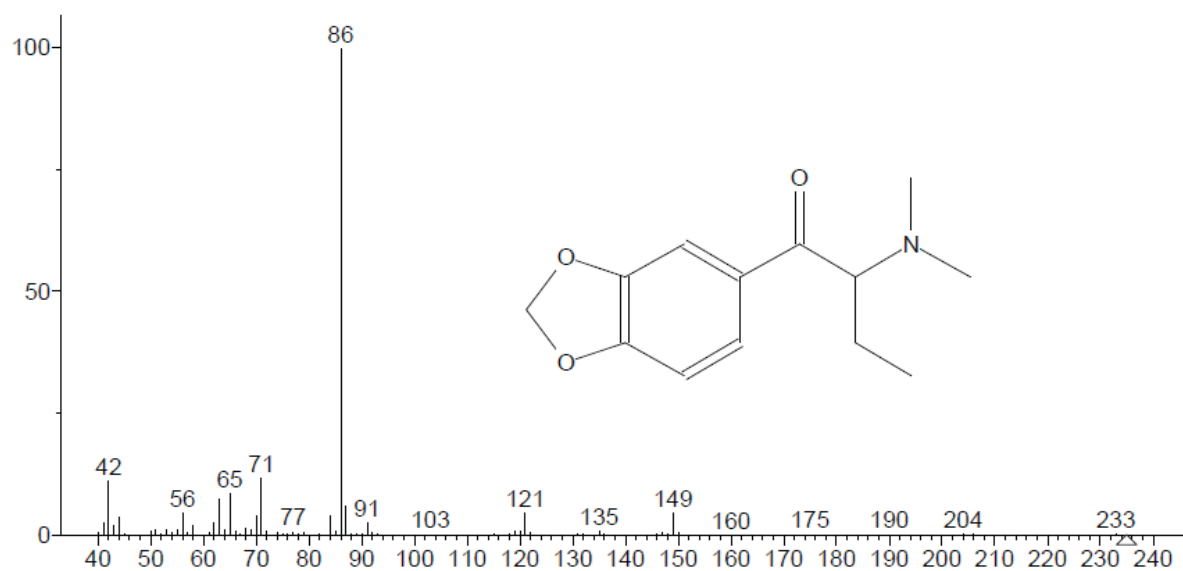


FIGURA 11 - ESPECTRO DE MASSAS OBTIDO POR GC-MS PARA FEMPROPOREX DA BIBLIOTECA FORENSE.

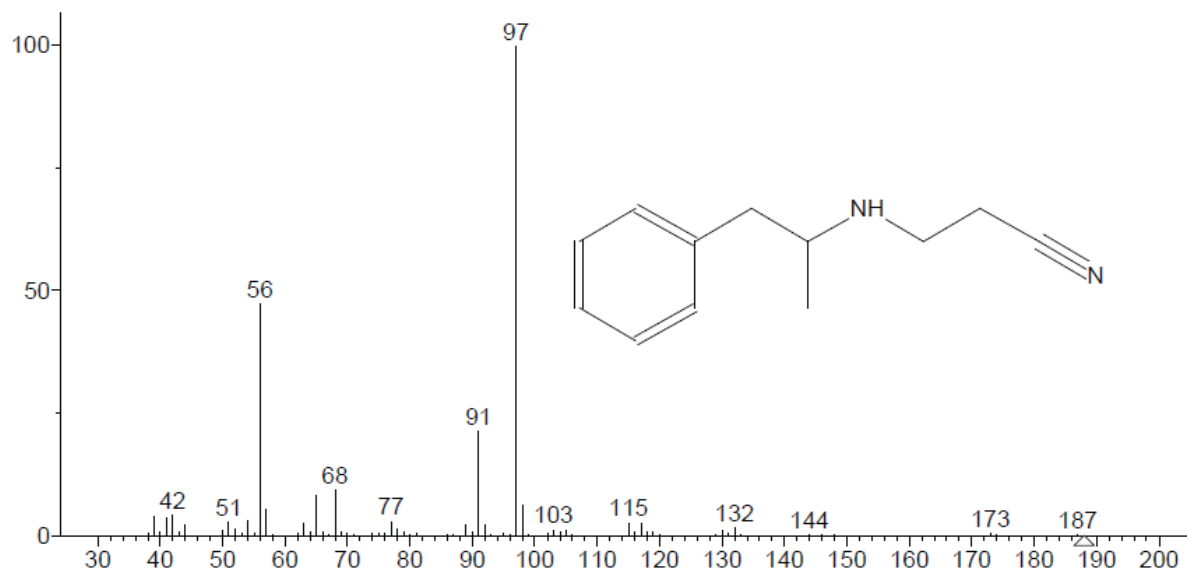


FIGURA 12 - ESPECTRO DE MASSAS OBTIDO POR GC-MS PARA ETILONA DA BIBLIOTECA FORENSE.

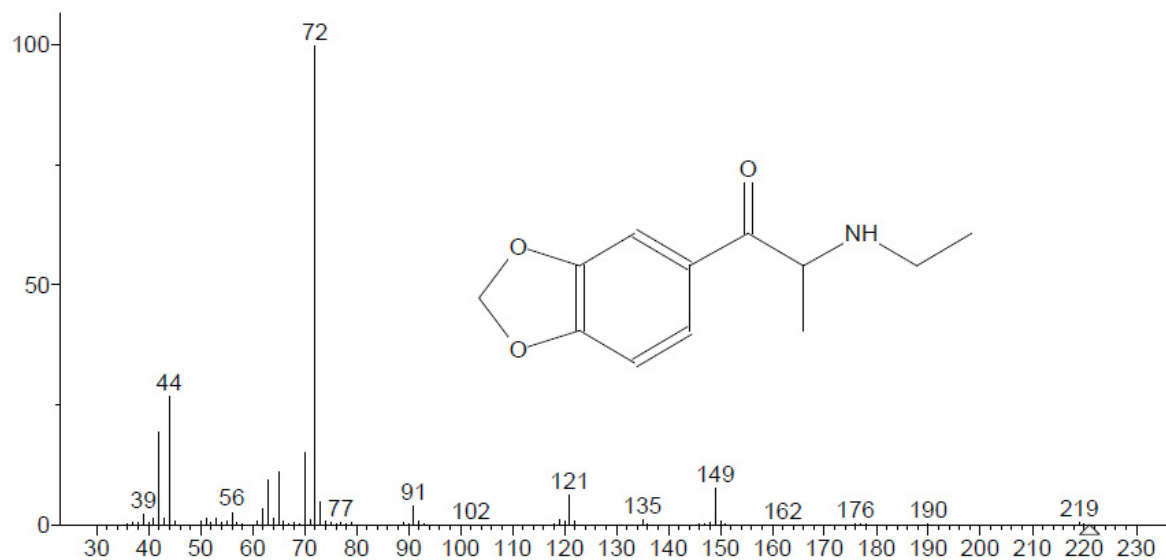


FIGURA 13 - ESPECTRO DE MASSAS OBTIDO POR GC-MS PARA ISOPROPILBENZILAMINA DA BIBLIOTECA FORENSE.

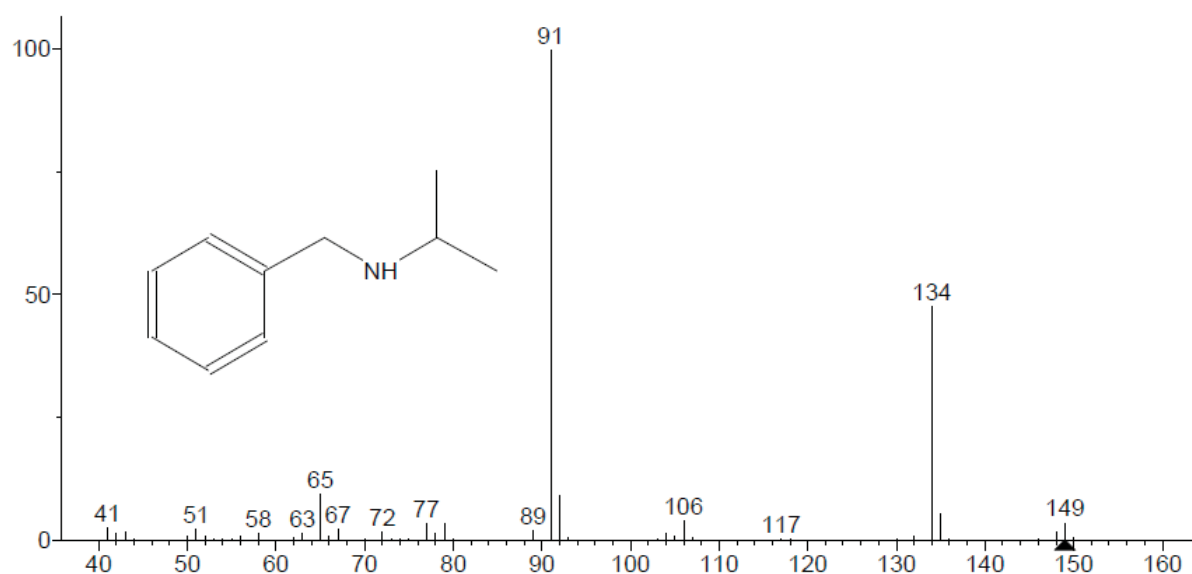


FIGURA 14 - ESPECTRO DE MASSAS OBTIDO POR GC-MS PARA MDMA DA BIBLIOTECA FORENSE.

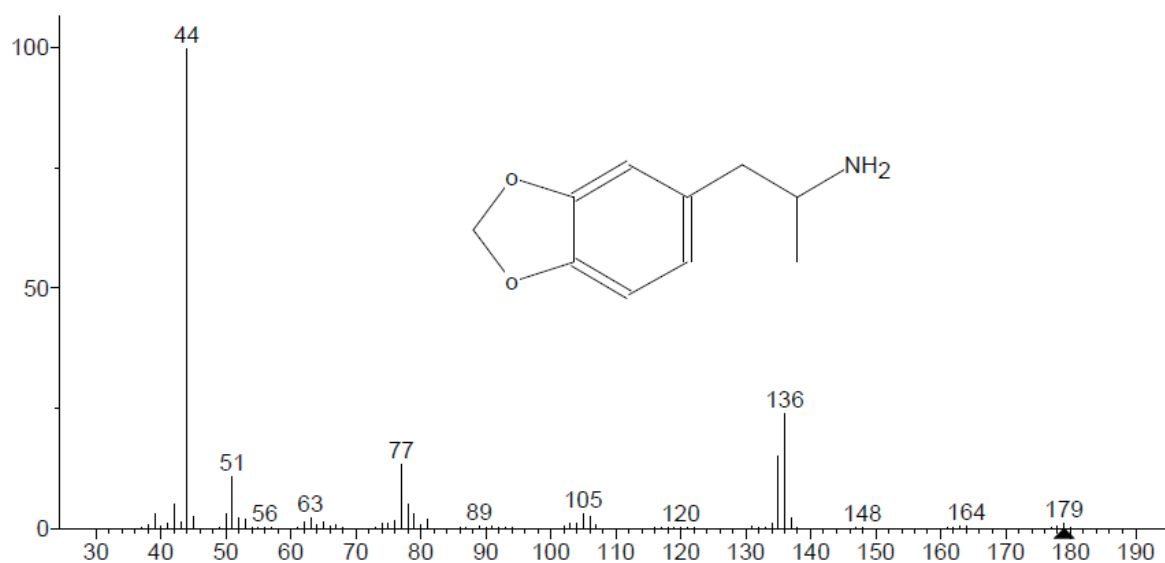


FIGURA 15 - ESPECTRO DE MASSAS OBTIDO POR GC-MS PARA MDA-19 DA BIBLIOTECA FORENSE.

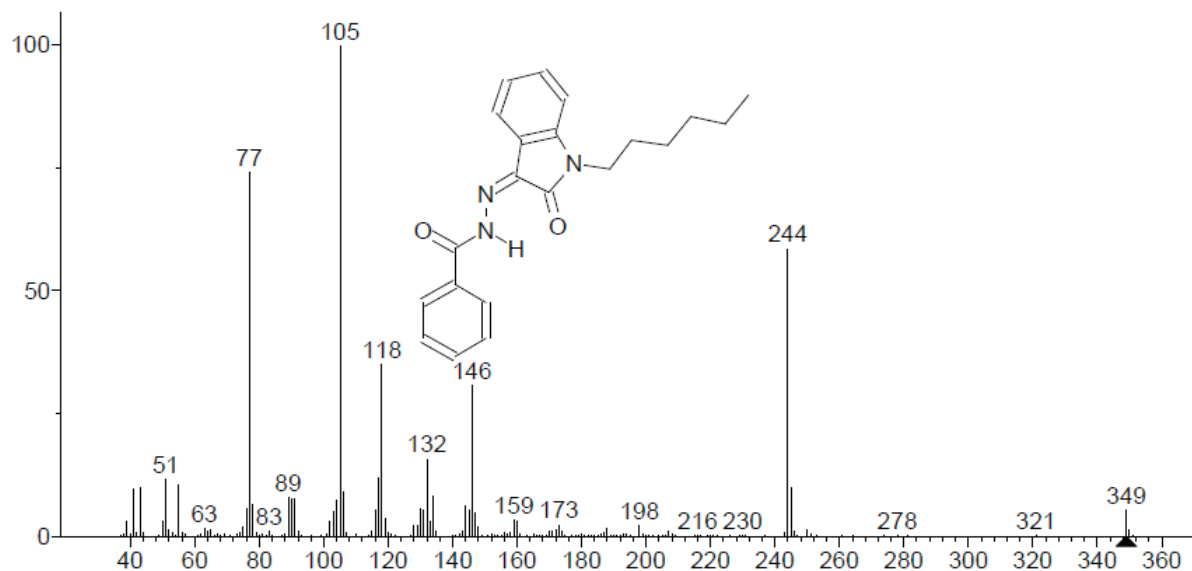


FIGURA 16 - ESPECTRO DE MASSAS OBTIDO POR GC-MS PARA MDMB-5Br-INACA DA BIBLIOTECA FORENSE.

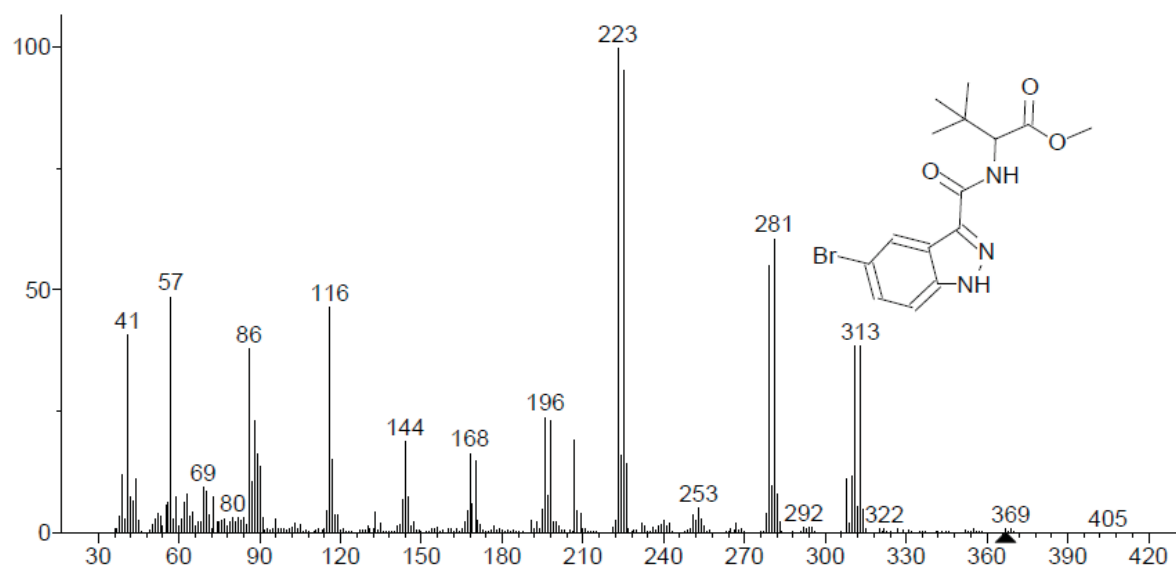


FIGURA 17 - ESPECTRO DE MASSAS OBTIDO POR GC-MS PARA MDMB-4en-PINACA DA BIBLIOTECA FORENSE.

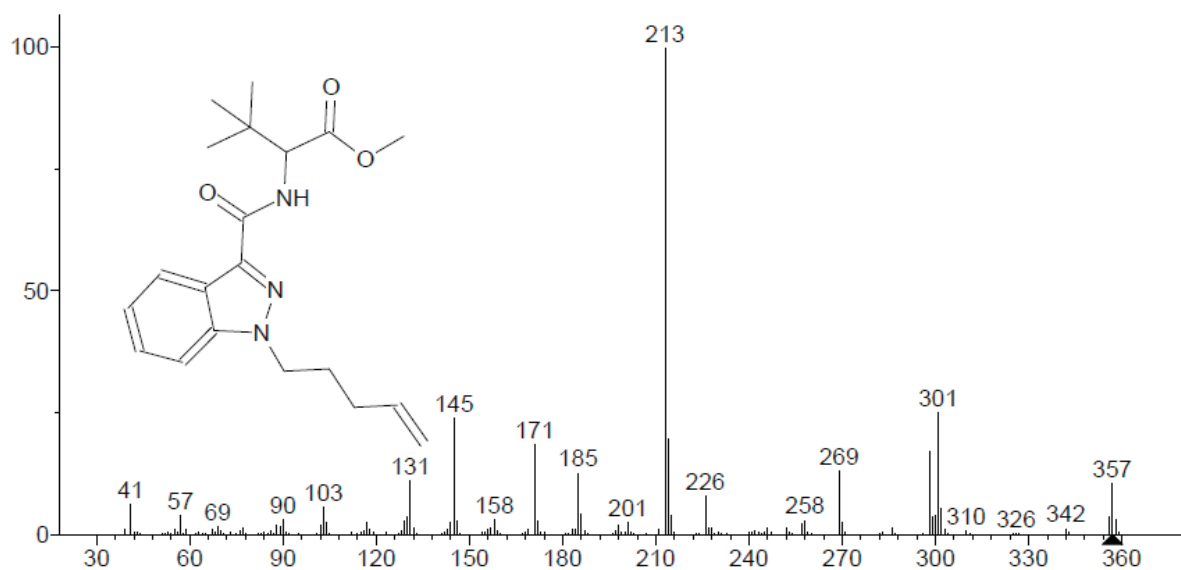


FIGURA 18- ESPECTRO DE MASSAS OBTIDO POR GC-MS PARA MDMA DA BIBLIOTECA FORENSE.

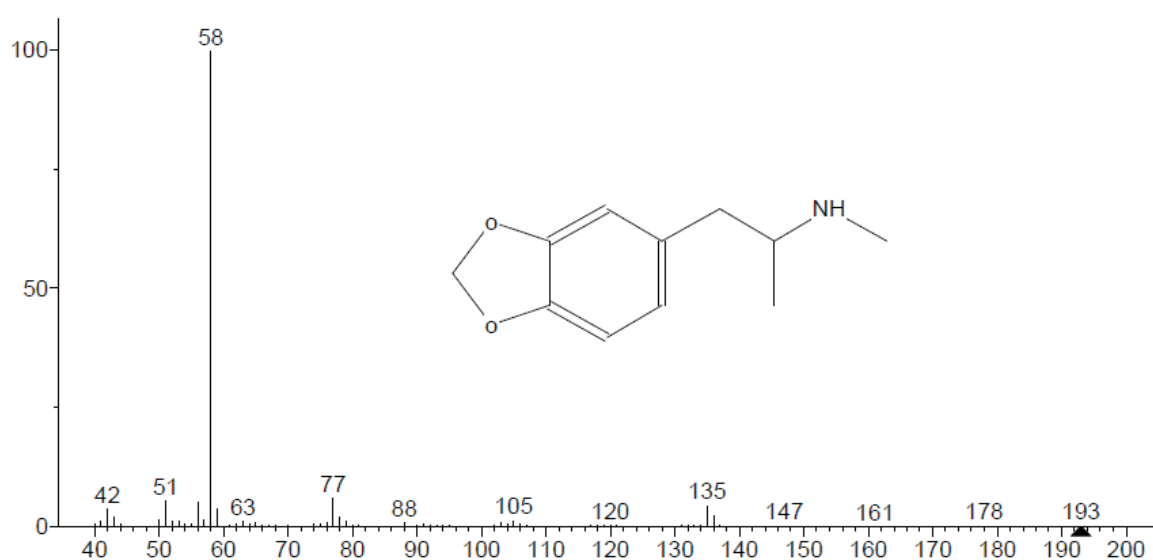


FIGURA 19 - ESPECTRO DE MASSAS OBTIDO POR GC-MS PARA MDMB-BUTINACA DA BIBLIOTECA FORENSE.

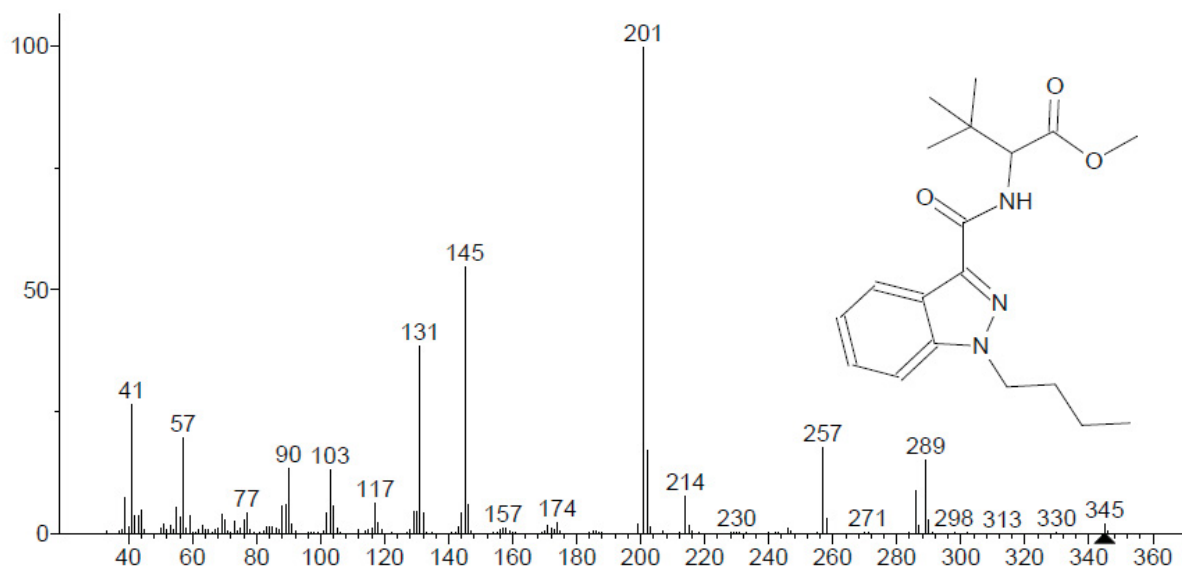


FIGURA 20 -ESPECTRO DE MASSAS OBTIDO POR GC-MS PARA MDA DA BIBLIOTECA FORENSE.

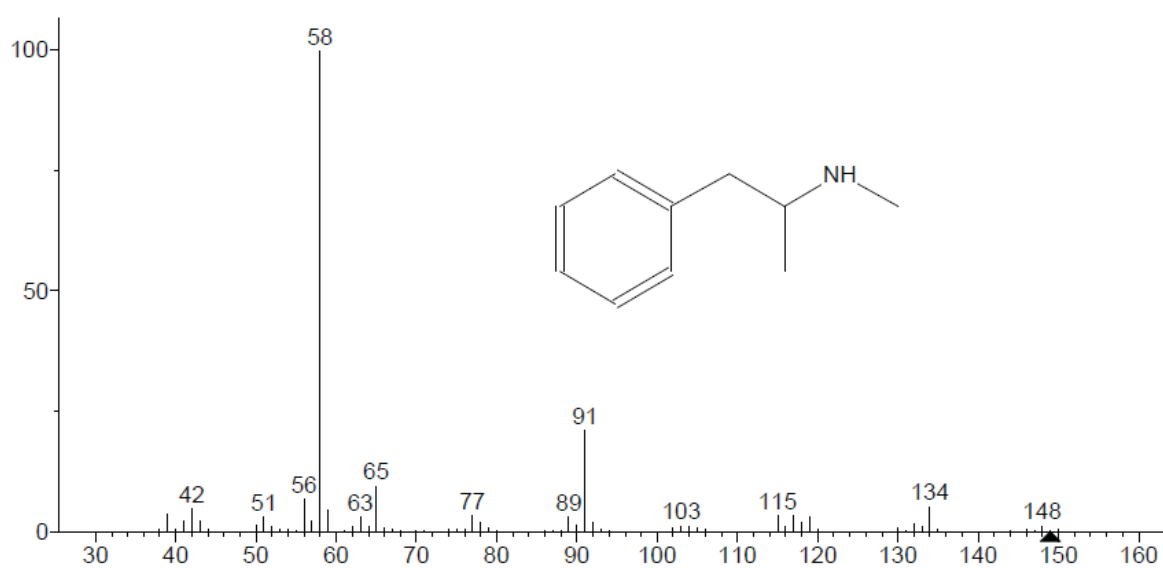


FIGURA 21 - ESPECTRO DE MASSAS OBTIDO POR GC-MS PARA N-ETILPENTILONA DA BIBLIOTECA FORENSE.

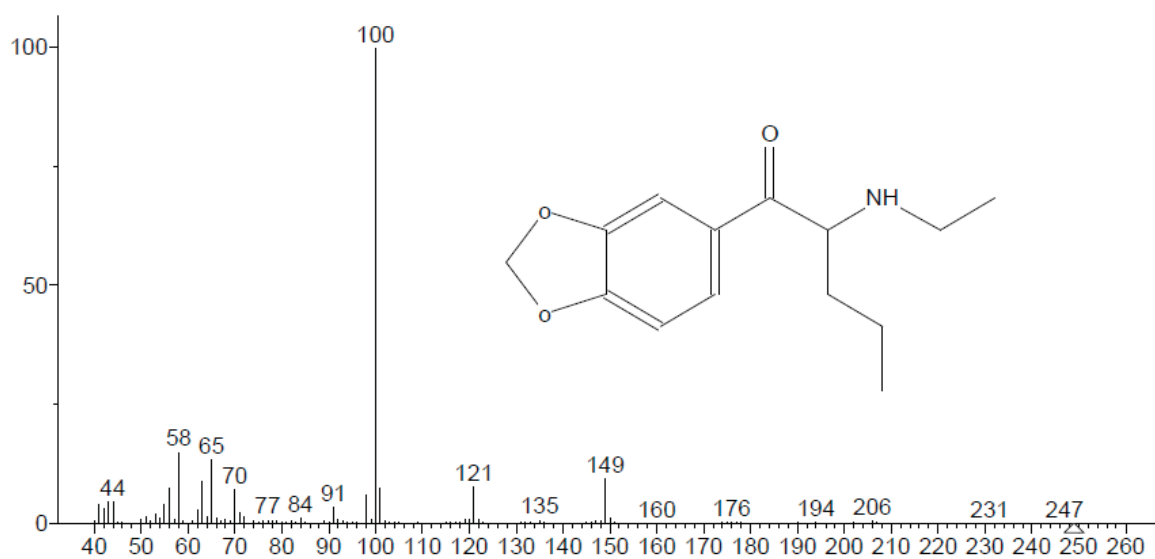


FIGURA 22 - ESPECTRO DE MASSAS OBTIDO POR GC-MS PARA SILDENAFILA DA BIBLIOTECA FORENSE.

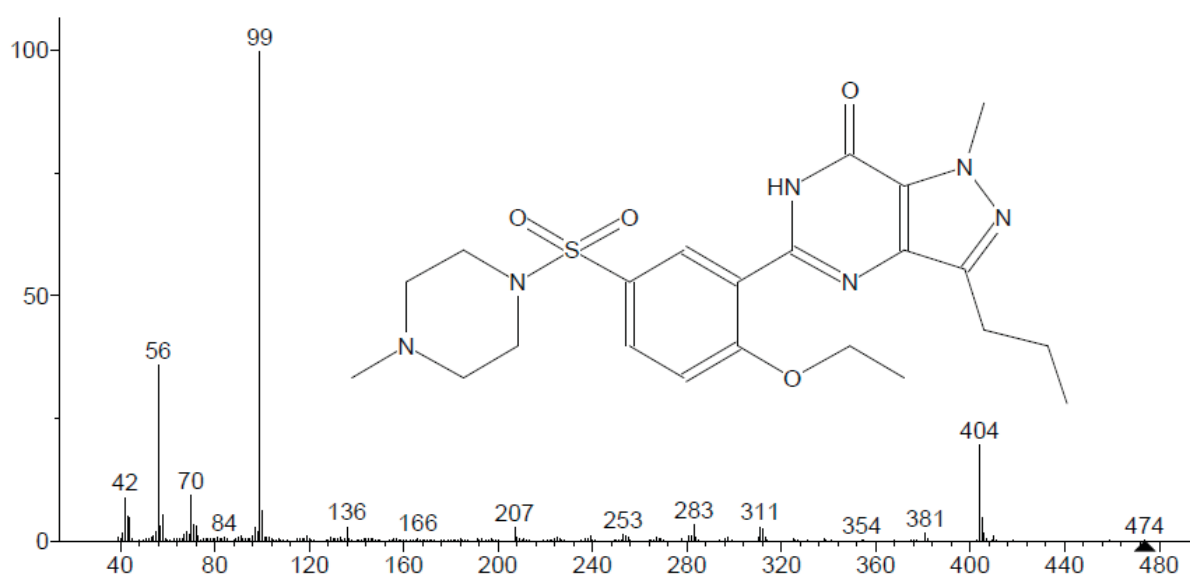


FIGURA 23 - ESPECTRO DE MASSAS OBTIDO POR GC-MS PARA U-7700 DA BIBLIOTECA FORENSE.

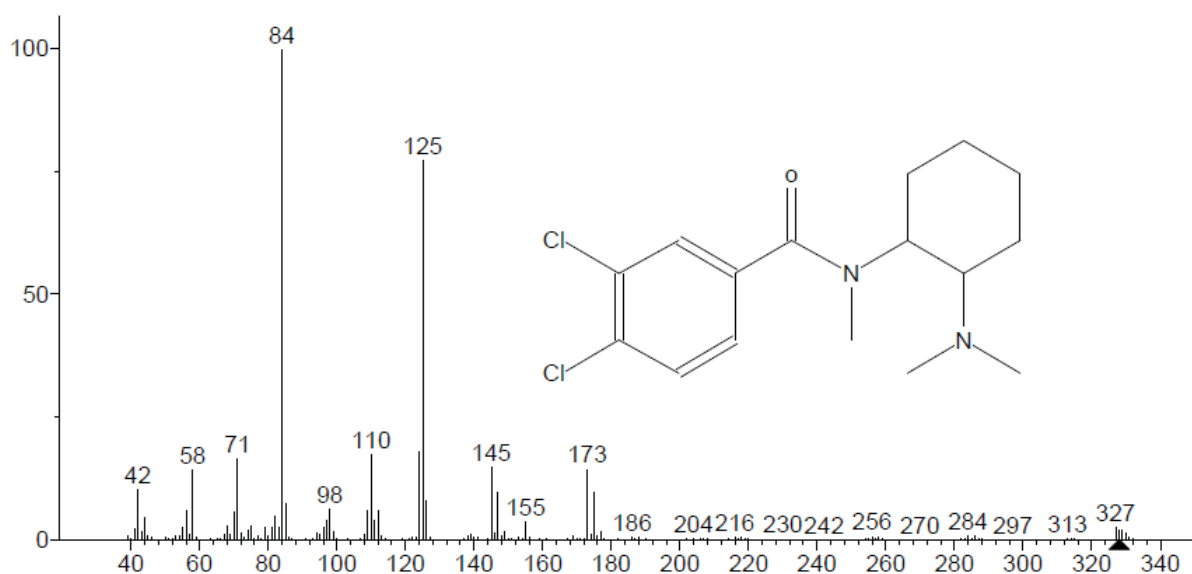


FIGURA 24 - ESPECTRO DE MASSAS OBTIDO POR GC-MS PARA 25B-NBAc DA BIBLIOTECA FORENSE.

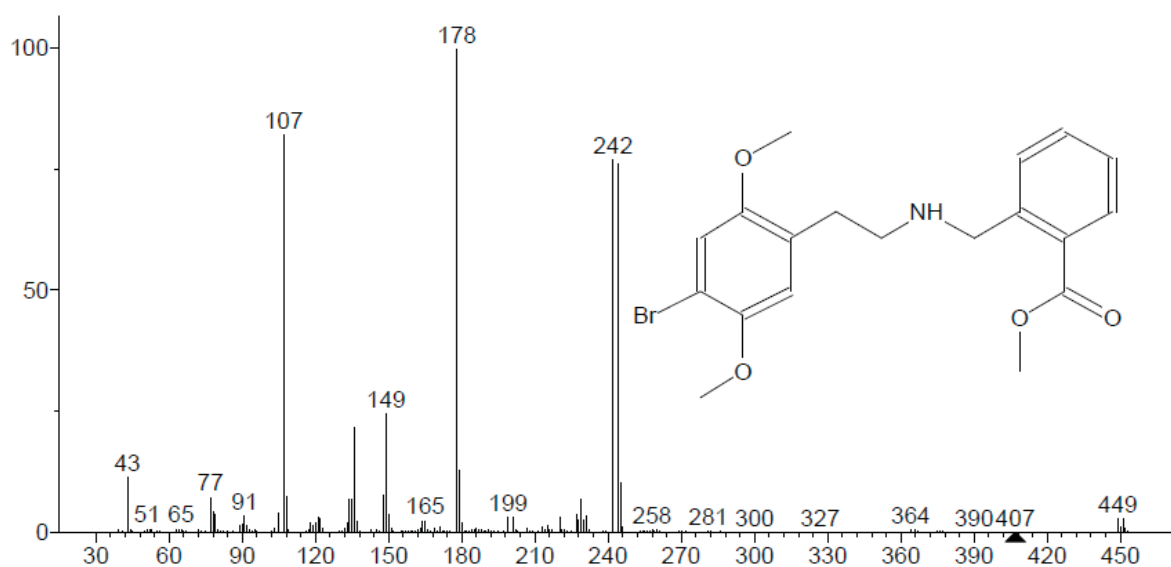


FIGURA 25 - ESPECTRO DE MASSAS OBTIDO POR GC-MS PARA 25I-NBAc DA BIBLIOTECA FORENSE.

