

UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA
FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

Ana Filipa Correia Gomes

**PESQUISA DE SUBSTÂNCIAS ILÍCITAS EM SUPLEMENTOS
ALIMENTARES**

*Dissertação apresentada para a obtenção do Grau de Mestre em Engenharia Química e
Bioquímica, pela Universidade Nova de Lisboa, Faculdade de Ciências e Tecnologia*

Orientador:

Prof. Doutor João Paulo Noronha (FCT/UNL)

Co-orientadora:

Prof. Doutora Luísa Gonçalves (ISCSEM)

Caparica, 2011

A presente Dissertação teve a duração de 6 meses e foi realizada na *Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Nova de Lisboa* (Departamento de Química). Do presente trabalho resultou uma apresentação em poster nas Jornadas Ibéricas de Toxicologia – *Pesquisa de Substâncias Ilícitas em Suplementos Alimentares* – em Covilhã, (JIT 2011).

“Por serem naturais, não quer dizer que não tenham riscos”

ALEXANDRA BENTO,
Presidente da Associação Portuguesa de Nutricionistas

**“Aquilo que é bom em doses recomendadas pode tornar-se mau
em doses excessivas, o teu remédio pode ser o teu veneno”**

GRAÇA RAIMUNDO,
Presidente da Associação Nacional de Dietistas

Aos meus pais, irmão e avós pelo amor e apoio incondicional

Agradecimentos

Gostaria de expressar os meus sinceros agradecimentos, em primeiro lugar, ao meu orientador, Professor Doutor João Paulo Noronha, pela sua dedicação, compreensão, carinho, optimismo e aprendizagem adquirida em todo este projecto, sem a sua ajuda nada disto tinha sido possível.

À minha co-orientadora, Professora Doutora Luísa Gonçalves, pelo apoio, empenho e pela orientação dada durante a realização deste trabalho.

Aos meus colegas de laboratório, Ricardo Salgado, Isabel Pinto e Ricardo Ferraz, pelo apoio, esclarecimentos e auxílio durante a realização de alguns ensaios desta tese.

Aos meus pais, Helena e Diogo Gomes, pela sua compreensão, carinho, confiança e incentivo numa grande etapa da minha vida. São grandes exemplos de vida, coragem e de sacrifício para mim.

Às minhas grandes amigas Ana Sofia César e Ana Sofia Almeida pelo companheirismo, amizade e compreensão em todas as etapas desta tese.

A toda a minha família que sempre me apoiou incondicionalmente.

A todos deixo o meu sincero agradecimento

Resumo

A cada ano que passa, a preocupação com a aparência e a procura do corpo perfeito levam a que as vendas de suplementos alimentares cresçam exponencialmente e o seu consumo se torne cada vez mais popular no universo de pessoas que pretendem perder peso de uma forma mais rápida.

São geralmente compostos por combinações de extractos concentrados de plantas, ácidos gordos essenciais, estimulantes, vitaminas, etc. Prometendo auxiliar na perda de peso, a grande maioria destes suplementos não são, contudo, prescritos por especialistas. Vendem-se em farmácias, ervanárias, lojas de produtos naturais, health clubs e na internet, aconselhados por quem os comercializa, na maioria dos casos sem formação específica para o fazer.

Ao contrário do que acontece com os medicamentos convencionais, não existe em Portugal uma entidade que certifique a segurança ou eficácia dos suplementos, ou que tenha estabelecido padrões de dosagem.

Neste trabalho desenvolveram-se técnicas cromatográficas e espectroscópicas de acordo com os procedimentos analíticos vulgarmente utilizados em toxicologia forense. As metodologias analíticas utilizadas demonstraram ser eficientes para a detecção de substâncias ilícitas em suplementos alimentares.

Os resultados obtidos neste trabalho, e dado que se detectaram substâncias ilícitas (efedrina e mefedrona) em cerca de 15% dos dezanove produtos analisados, demonstram a necessidade de colmatar o vazio legal existente em Portugal relativamente à Qualidade, Segurança e Eficácia dos suplementos alimentares vendidos no mercado.

Palavras-chave: suplementos alimentares; substâncias ilícitas; GC-MS; efedrina; mefedrona

Abstract

Over the years, the concern with *beauty* and the achievement of the *perfect body*, led to an exponential grow on the sales of food supplements and their consumption have become very popular among people who want to lose weight rapidly .

They are generally composed of combinations of concentrated extracts of plants, essential fatty acids, stimulants, vitamins, etc. Promising to help in weight loss, most of these supplements are not, however, prescribed by specialists. Sold in pharmacies, health food stores, natural products, health clubs and on the Internet, they are recommended by people, in most cases, without specific training to do so.

Unlike conventional medicines, Portugal does not have any regulatory agency to certify the safety or the efficacy of supplements, or to establish their dosage standards.

In this study, chromatographic and spectroscopic techniques were developed in accordance to the analytical procedures commonly used in forensic toxicology. The analytical methodologies used, have proven to be efficient for the detection of illicit substances in food supplements.

The results of this work, and given that illegal substances were detected in about 15% of the nineteen analyzed products, emphasize the need to fulfill the legal gap that still exists in Portugal in respect to the Quality, Safety and Efficacy of food supplements sold on the market.

Keywords: Food supplements; illicit substances; GC-MS; ephedrine; mephedrone

Índice

| | |
|--|-----|
| Agradecimentos | IV |
| Resumo..... | V |
| Abstract | VI |
| Lista de Abreviaturas | XVI |
| 1 – Introdução | 1 |
| 1.1 – Abordagens Medicamentosas | 2 |
| 1.2 – Suplementos Alimentares | 3 |
| 1.2.1 – Definição e regulamentação | 3 |
| 1.2.2 – Controlo de qualidade | 5 |
| 1.2.3 – Efeitos secundários e interacções..... | 6 |
| 1.2.4 – Consumo de Suplementos Alimentares..... | 9 |
| 1.2.5 – Mercado em Portugal | 12 |
| 1.3 – Substâncias Ilícitas Detectadas em Suplementos | 17 |
| 1.3.1 – Suplementos com Efedrina | 17 |
| 1.3.1.1 – História | 17 |
| 1.3.1.2 - Síntese Química | 19 |
| 1.3.1.3 - Propriedades Químicas..... | 20 |
| 1.3.1.4 - Farmacologia | 21 |
| 1.3.1.5 - Farmacocinética..... | 21 |
| 1.3.1.6 - Toxicidade..... | 22 |
| 1.3.1.7 - Efeitos Adversos..... | 25 |
| 1.3.1.8 - Consumo | 26 |
| 1.3.1.9 - Legalização..... | 26 |
| 1.3.2 – Suplementos Alimentares com Mefedrona..... | 27 |
| 1.3.2.1 – História | 27 |
| 1.3.2.2 - Síntese Química | 28 |

| | | |
|---------|--|----|
| 1.3.2.3 | - Propriedades Químicas..... | 29 |
| 1.3.2.4 | - Farmacologia | 29 |
| 1.3.2.5 | - Farmacocinética | 30 |
| 1.3.2.6 | - Toxicidade | 31 |
| 1.3.2.7 | - Efeitos Adversos | 32 |
| 1.3.2.8 | - Consumo..... | 32 |
| 1.3.2.9 | - Legalização..... | 32 |
| 1.3.3 | - Suplementos Alimentares com Femproporex..... | 33 |
| 1.3.3.1 | - História | 33 |
| 1.3.3.2 | - Síntese Química..... | 33 |
| 1.3.3.3 | - Propriedades Químicas..... | 34 |
| 1.3.3.4 | - Farmacologia | 34 |
| 1.3.3.5 | - Consumo..... | 35 |
| 1.4 | - Métodos de análise | 36 |
| 1.4.1 | - Testes Presuntivos..... | 36 |
| 1.4.2 | - GC-MS e HPLC..... | 37 |
| 1.4.3 | - NMR..... | 40 |
| 2 | - Materiais e Métodos..... | 42 |
| 2.1 | - Suplementos analisados | 42 |
| 2.2 | - Preparação dos extractos das amostras | 44 |
| 2.3 | - Derivatização | 44 |
| 2.4 | - Análises por GC-MS..... | 45 |
| 2.5 | - Análises por HPLC..... | 45 |
| 2.6 | Análises por NMR..... | 46 |
| 3 | - Resultados/Discussão | 47 |
| 3.1 | - Análise por GC-MS | 49 |
| 3.2 | - Análise por NMR..... | 79 |
| 3.3 | - Análise por HPLC..... | 81 |
| 4 | - Conclusão..... | 82 |

| | | |
|---|-----------------------------------|----|
| 5 | - Referências Bibliográficas..... | 83 |
| 6 | - Anexos..... | 89 |

Índice de Figuras

| | |
|--|----|
| Figura 1.1: Estatística sobre o índice de massa corporal da população portuguesa referente aos anos de 1999 e 2003-2005 [1]..... | 1 |
| Figura 1.2: Estrutura química da Anfepramona (I) e do Femproporex (II)..... | 2 |
| Figura 1.3: Estrutura química da sibutramina..... | 3 |
| Figura 1.4: Posição relativa dos suplementos alimentares entre os alimentos e os fármacos..... | 3 |
| Figura 1.5: Processos farmacocinéticos, sistema ADME..... | 7 |
| Figura 1.6: Esquema representativo do metabolismo de um fármaco | 8 |
| Figura 1.7: Local de compra [13] | 10 |
| Figura 1.8: Utilização das categorias de suplementos alimentares [13]..... | 10 |
| Figura 1.9: Satisfação relativamente às categorias de suplementos alimentares [13]..... | 11 |
| Figura 1.10: Motivo principal para o consumo de suplementos alimentares [13] | 11 |
| Figura 1.11: Regularidade de consumo de suplementos alimentares [13] | 12 |
| Figura 1.12: Exemplos de suplementos alimentares disponíveis no mercado..... | 13 |
| Figura 1.13: Estrutura química da cafeína..... | 13 |
| Figura 1.14: Estrutura química da carnitina | 14 |
| Figura 1.15: Estrutura química da isoleucina | 14 |
| Figura 1.16: Estrutura química da valina | 14 |
| Figura 1.17: Estrutura química da glutamina | 15 |
| Figura 1.18: Estrutura química da creatina..... | 15 |
| Figura 1.19: Estrutura química do ácido oleico, (C18:1). | 16 |
| Figura 1.20: Estrutura química do ácido linoleico, (C18:2). | 16 |
| Figura 1.21: Estrutura química do ácido linolénico, (C18:3). | 17 |
| Figura 1.22: Exemplo de produtos à venda com efedrina..... | 18 |
| Figura 1.23: Exemplo de via sintética da efedrina [50] | 20 |
| Figura 1.24: Libertação de dopamina estimulada pela metanfetamina..... | 23 |
| Figura 1.25: Aspecto de uma mulher consumidora de metanfetamina (“meth mouth”)..... | 25 |
| Figura 1.26: Exemplos de produtos à venda com mefedrona..... | 27 |
| Figura 1.27: Exemplo de via sintética da mefedrona [57] | 28 |
| Figura 1.28: Esquema de funcionamento da mefedrona no SNC | 30 |
| Figura 1.29: Exemplo de síntese química do femproporex | 33 |
| Figura 1.30: Consumo anual de medicamentos psicotrópicos anorexígenos no Brasil [63] | 35 |
| Figura 1.31: Testes presuntivos para despiste de drogas de abuso | 36 |
| Figura 1.32: Resultado do teste presuntivo para o ecstasy [65]..... | 37 |
| Figura 1.33: Resultado do teste presuntivo para anfetaminas [65] | 37 |
| Figura 1.34: Aparelho de HPLC | 38 |

| | |
|--|----|
| Figura 1.35: Características do método GAK [65] | 38 |
| Figura 1.36: Estrutura química do reagente derivatizante BSTFA | 39 |
| Figura 1.37: Reacção de derivatização com o reagente BSTFA | 39 |
| Figura 1.38: Esquema de funcionamento de um detector de massa | 40 |
| Figura 1.39: Aparelho de NMR | 41 |
| Figura 2.1: Designação de cada suplemento | 43 |
| Figura 2.2: Esquema da preparação dos extractos das amostras | 44 |
| Figura 2.3: Aparelho de GC-MS, utilizado neste trabalho | 45 |
| Figura 2.4: Aparelho de HPLC utilizado neste trabalho | 46 |
| Figura 3.1: Rótulo da amostra DB_25_10_10 | 48 |
| Figura 3.2: Rótulo da amostra E_25_10_10 [72] | 48 |
| Figura 3.3: Cromatograma da amostra F_12_10_10 derivatizada | 49 |
| Figura 3.4: Cromatograma da amostra SU_20_9_10 derivatizada | 51 |
| Figura 3.5: Cromatograma da amostra E_25_10_10 derivatizada | 52 |
| Figura 3.6: Espectro de massa de IE da amostra E_25_10_10 correspondente do pico $t_r=11,725$ min | 53 |
| Figura 3.7: Cromatograma da amostra FF_25_10_10 derivatizada | 54 |
| Figura 3.8: Cromatograma da amostra DB_25_10_10 derivatizada | 56 |
| Figura 3.9: Cromatograma da amostra X_25_10_10 derivatizada | 57 |
| Figura 3.10: Cromatograma da amostra SP_24_11_10 derivatizada | 60 |
| Figura 3.11: Cromatograma da amostra B_24_11_10 derivatizada | 61 |
| Figura 3.12: Cromatograma da amostra AP_24_11_10 derivatizada | 63 |
| Figura 3.13: Cromatograma da amostra LN_22_11_10 derivatizada | 64 |
| Figura 3.14: Cromatograma da amostra RB_22_11_10 derivatizada | 66 |
| Figura 3.15: Cromatograma da amostra NB_22_11_10 derivatizada | 67 |
| Figura 3.16: Cromatograma da amostra LB_24_11_10 derivatizada | 68 |
| Figura 3.17: Espectro de massa de IE da amostra LB_24_11_10 correspondente do pico $t_r=12,88$ min | 69 |
| Figura 3.18: Cromatograma da amostra CF_24_11_10 derivatizada | 70 |
| Figura 3.19: Cromatograma da amostra MS_24_11_10 derivatizada | 71 |
| Figura 3.20: Cromatograma da amostra FPB_31_1_11 derivatizada | 72 |
| Figura 3.21: Cromatograma da amostra FPR_31_1_11 derivatizada | 73 |
| Figura 3.22: Cromatograma da amostra BM_9_12_10 derivatizada | 75 |
| Figura 3.23: Espectro de massa de IE da amostra BM_9_12_10 correspondente do pico $t_r=11,294$ min | 75 |
| Figura 3.24: Espectro de massa de IE da amostra BM_9_12_10 correspondente do pico $t_r=12,547$ min | 76 |
| Figura 3.25: Cromatograma da amostra PU_24_11_10 derivatizada | 77 |

| | |
|---|----|
| Figura 3.26: Composição dos suplementos analisados | 78 |
| Figura 3.27: Percentagem de ácidos gordos presente nas amostras analisadas | 79 |
| Figura 3.28: Espectro de ¹ H-NMR da amostra BM_9_12_10 em CDCl ₃ | 80 |
| Figura 3.29: Estrutura da mefedrona, C ₁₁ H ₁₅ N ₂ O | 80 |
| Figura 3.30: Cromatograma de 100 µl da amostra FPR_31_1_11, com uma coluna semi-preparativa RP 18, com uma fase móvel MeOH/H ₂ O (70:30, v/v) a pH 3 com ácido fosfórico, a um fluxo de 4 ml/min. | 81 |
| Figura 6.1: Espectro de massa de IE do metabolito I da amostra F_12_10_10..... | 91 |
| Figura 6.2: Espectro de massa de IE do metabolito II da amostra F_12_10_10..... | 91 |
| Figura 6.3: Espectro de massa de IE do metabolito III da amostra F_12_10_10 | 91 |
| Figura 6.4: Espectro de massa de IE do metabolito IV da amostra F_12_10_10 | 91 |
| Figura 6.5: Espectro de massa de IE do metabolito V da amostra F_12_10_10 | 92 |
| Figura 6.6: Espectro de massa de IE do metabolito VI da amostra F_12_10_10 | 92 |
| Figura 6.7: Espectro de massa de IE do metabolito I da amostra SU_20_9_10..... | 92 |
| Figura 6.8: Espectro de massa de IE do metabolito II da amostra SU_20_9_10..... | 92 |
| Figura 6.9: Espectro de massa de IE do metabolito III da amostra SU_20_9_10 | 93 |
| Figura 6.10: Espectro de massa de IE do metabolito IV da amostra SU_20_9_10 | 93 |
| Figura 6.11: Espectro de massa de IE do metabolito II da amostra E_25_10_10 | 93 |
| Figura 6.12: Espectro de massa de IE do metabolito III da amostra E_25_10_10 | 93 |
| Figura 6.13: Espectro de massa de IE do metabolito IV da amostra E_25_10_10 | 94 |
| Figura 6.14: Espectro de massa de IE do metabolito V da amostra E_25_10_10 | 94 |
| Figura 6.15: Espectro de massa de IE do metabolito VI da amostra E_25_10_10..... | 94 |
| Figura 6.16: Espectro de massa de IE do metabolito VII da amostra E_25_10_10..... | 94 |
| Figura 6.17: Espectro de massa de IE do metabolito VIII da amostra E_25_10_10 | 95 |
| Figura 6.18: Espectro de massa de IE do metabolito IX da amostra E_25_10_10..... | 95 |
| Figura 6.19: Espectro de massa de IE do metabolito I da amostra FF_25_10_10..... | 95 |
| Figura 6.20: Espectro de massa de IE do metabolito II da amostra FF_25_10_10..... | 96 |
| Figura 6.21: Espectro de massa de IE do metabolito III da amostra FF_25_10_10 | 96 |
| Figura 6.22: Espectro de massa de IE do metabolito IV da amostra FF_25_10_10..... | 96 |
| Figura 6.23: Espectro de massa de IE do metabolito V da amostra FF_25_10_10 | 96 |
| Figura 6.24: Espectro de massa de IE do metabolito I da amostra DB_25_10_10..... | 97 |
| Figura 6.25: Espectro de massa de IE do metabolito II da amostra DB_25_10_10 | 97 |
| Figura 6.26: Espectro de massa de IE do metabolito III da amostra DB_25_10_10 | 97 |
| Figura 6.27: Espectro de massa de IE do metabolito IV da amostra DB_25_10_10..... | 97 |
| Figura 6.28: Espectro de massa de IE do metabolito V da amostra DB_25_10_10 | 98 |
| Figura 6.29: Espectro de massa de IE do metabolito VI da amostra DB_25_10_10..... | 98 |
| Figura 6.30: Espectro de massa de IE do metabolito VII da amostra DB_25_10_10..... | 98 |

| | |
|---|-----|
| Figura 6.31: Espectro de massa de IE do metabolito I da amostra X_25_10_10 | 99 |
| Figura 6.32: Espectro de massa de IE do metabolito II da amostra X_25_10_10..... | 99 |
| Figura 6.33: Espectro de massa de IE do metabolito III da amostra X_25_10_10..... | 99 |
| Figura 6.34: Espectro de massa de IE do metabolito IV da amostra X_25_10_10..... | 100 |
| Figura 6.35: Espectro de massa de IE do metabolito V da amostra X_25_10_10..... | 100 |
| Figura 6.36: Espectro de massa de IE do metabolito VI da amostra X_25_10_10..... | 100 |
| Figura 6.37: Espectro de massa de IE do metabolito VII da amostra X_25_10_10 | 100 |
| Figura 6.38: Espectro de massa de IE do metabolito VIII da amostra X_25_10_10..... | 101 |
| Figura 6.39: Espectro de massa de IE do metabolito IX da amostra X_25_10_10..... | 101 |
| Figura 6.40: Espectro de massa de IE do metabolito X da amostra X_25_10_10..... | 101 |
| Figura 6.41: Espectro de massa de IE do metabolito I da amostra SP_24_11_10..... | 102 |
| Figura 6.42: Espectro de massa de IE do metabolito II da amostra SP_24_11_10..... | 102 |
| Figura 6.43: Espectro de massa de IE do metabolito III da amostra SP_24_11_10 | 102 |
| Figura 6.44: Espectro de massa de IE do metabolito I da amostra B_24_11_10..... | 103 |
| Figura 6.45: Espectro de massa de IE do metabolito II da amostra B_24_11_10..... | 103 |
| Figura 6.46: Espectro de massa de IE do metabolito III da amostra B_24_11_10..... | 103 |
| Figura 6.47: Espectro de massa de IE do metabolito IV da amostra B_24_11_10..... | 103 |
| Figura 6.48: Espectro de massa de IE do metabolito V da amostra B_24_11_10..... | 104 |
| Figura 6.49: Espectro de massa de IE do metabolito VI da amostra B_24_11_10..... | 104 |
| Figura 6.50: Espectro de massa de IE do metabolito I da amostra AP_24_11_10 | 104 |
| Figura 6.51: Espectro de massa de IE do metabolito II da amostra AP_24_11_10..... | 104 |
| Figura 6.52: Espectro de massa de IE do metabolito III da amostra AP_24_11_10..... | 105 |
| Figura 6.53: Espectro de massa de IE do metabolito IV da amostra AP_24_11_10 | 105 |
| Figura 6.54: Espectro de massa de IE do metabolito I da amostra LN_22_11_10..... | 105 |
| Figura 6.55: Espectro de massa de IE do metabolito II da amostra LN_22_11_10..... | 105 |
| Figura 6.56: Espectro de massa de IE do metabolito III da amostra LN_22_11_10 | 106 |
| Figura 6.57: Espectro de massa de IE do metabolito IV da amostra LN_22_11_10 | 106 |
| Figura 6.58: Espectro de massa de IE do metabolito V da amostra LN_22_11_10 | 106 |
| Figura 6.59: Espectro de massa de IE do metabolito VI da amostra LN_22_11_10..... | 106 |
| Figura 6.60: Espectro de massa de IE do metabolito VII da amostra LN_22_11_10..... | 107 |
| Figura 6.61: Espectro de massa de IE do metabolito VIII da amostra LN_22_11_10..... | 107 |
| Figura 6.62: Espectro de massa de IE do metabolito IX da amostra LN_22_11_10 | 107 |
| Figura 6.63: Espectro de massa de IE do metabolito X da amostra LN_22_11_10 | 107 |
| Figura 6.64: Espectro de massa de IE do metabolito I da amostra RB_22_11_10..... | 108 |
| Figura 6.65: Espectro de massa de IE do metabolito II da amostra RB_22_11_10..... | 108 |
| Figura 6.66: Espectro de massa de IE do metabolito III da amostra RB_22_11_10 | 108 |
| Figura 6.67: Espectro de massa de IE do metabolito I da amostra NB_22_11_10..... | 109 |

| | |
|--|-----|
| Figura 6.68: Espectro de massa de IE do metabolito II da amostra NB_22_11_10 | 109 |
| Figura 6.69: Espectro de massa de IE do metabolito I da amostra LB_24_11_10 | 109 |
| Figura 6.70: Espectro de massa de IE do metabolito III da amostra LB_24_11_10..... | 110 |
| Figura 6.71: Espectro de massa de IE do metabolito IV da amostra LB_24_11_10 | 110 |
| Figura 6.72: Espectro de massa de IE do metabolito V da amostra LB_24_11_10..... | 110 |
| Figura 6.73: Espectro de massa de IE do metabolito VI da amostra LB_24_11_10 | 110 |
| Figura 6.74: Espectro de massa de IE do metabolito I da amostra CF_24_11_10 | 111 |
| Figura 6.75: Espectro de massa de IE do metabolito II da amostra CF_24_11_10..... | 111 |
| Figura 6.76: Espectro de massa de IE do metabolito III da amostra CF_24_11_10..... | 111 |
| Figura 6.77: Espectro de massa de IE do metabolito I da amostra MS_24_11_10..... | 112 |
| Figura 6.78: Espectro de massa de IE do metabolito II da amostra MS_24_11_10 | 112 |
| Figura 6.79: Espectro de massa de IE do metabolito I da amostra FPB_31_1_11 | 112 |
| Figura 6.80: Espectro de massa de IE do metabolito II da amostra FPB_31_1_11..... | 113 |
| Figura 6.81: Espectro de massa de IE do metabolito III da amostra FPB_31_1_11..... | 113 |
| Figura 6.82: Espectro de massa de IE do metabolito I da amostra FPR_31_1_11 | 113 |
| Figura 6.83: Espectro de massa de IE do metabolito II da amostra FPR_31_1_11..... | 114 |
| Figura 6.84: Espectro de massa de IE do metabolito III da amostra FPR_31_1_11..... | 114 |
| Figura 6.85: Espectro de massa de IE do metabolito IV da amostra FPR_31_1_11 | 114 |
| Figura 6.86: Espectro de massa de IE do metabolito V da amostra FPR_31_1_11..... | 115 |
| Figura 6.87: Espectro de massa de IE do metabolito VI da amostra FPR_31_1_11 | 115 |
| Figura 6.88: Espectro de massa de IE do metabolito III da amostra BM_9_12_10 | 115 |
| Figura 6.89: Espectro de massa de IE do metabolito IV da amostra BM_9_12_10 | 116 |
| Figura 6.90: Espectro de massa de IE do metabolito I da amostra PU_24_11_11 | 116 |
| Figura 6.91: Espectro de massa de IE do metabolito II da amostra PU_24_11_11..... | 116 |
| Figura 6.92: Estrutura química do diazepam..... | 118 |
| Figura 6.93: Estrutura química do viagra..... | 118 |

Índice de Tabelas

| | |
|--|----|
| Tabela 1: Tipos de adulterantes e contaminantes encontrados em suplementos alimentares | 6 |
| Tabela 2: Efeitos adversos associados ao consumo de suplementos alimentares contendo <i>Ephedra sp.</i> | 19 |
| Tabela 3: Propriedades químicas da efedrina | 20 |
| Tabela 4: Efeitos adversos do uso de metanfetaminas | 25 |
| Tabela 5: Propriedades químicas da mefedrona | 29 |
| Tabela 6: Propriedades químicas do femproporex..... | 34 |
| Tabela 7: Consumo anual de medicamentos psicotrópicos anorexígenos no Brasil [63]..... | 35 |
| Tabela 8: Classificação dos suplementos analisados com os respectivos preços (dose/embalagem) | 43 |
| Tabela 9: Constituição dos suplementos analisados | 47 |
| Tabela 10: Compostos obtidos da amostra F_12_10_10..... | 49 |
| Tabela 11: Compostos obtidos da amostra SU_20_9_10..... | 51 |
| Tabela 12: Compostos obtidos da amostra E_25_10_10 | 53 |
| Tabela 13: Compostos obtidos da amostra FF_25_10_10 | 55 |
| Tabela 14: Compostos obtidos da amostra DB_25_10_10 | 56 |
| Tabela 15: Compostos obtidos da amostra X_25_10_10..... | 58 |
| Tabela 16: Compostos obtidos da amostra SP_24_11_10 | 60 |
| Tabela 17: Compostos obtidos da amostra B_24_11_10 | 62 |
| Tabela 18: Compostos obtidos da amostra AP_24_11_10..... | 63 |
| Tabela 19: Compostos obtidos da amostra LN_22_11_10..... | 64 |
| Tabela 20: Compostos obtidos da amostra RB_22_11_10..... | 67 |
| Tabela 21: Compostos obtidos da amostra NB_22_11_10 | 68 |
| Tabela 22: Compostos obtidos da amostra LB_24_11_10..... | 69 |
| Tabela 23: Compostos obtidos da amostra CF_24_11_10..... | 71 |
| Tabela 24: Compostos obtidos da amostra MS_24_11_10 | 72 |
| Tabela 25: Compostos obtidos da amostra FPB_31_1_11 | 73 |
| Tabela 26: Compostos obtidos da amostra FPR_31_1_11 | 74 |
| Tabela 27: Compostos obtidos da amostra BM_9_12_10..... | 76 |
| Tabela 28: Compostos obtidos da amostra PU_24_11_10..... | 77 |
| Tabela 29: Dados do espectro de ¹ H-NMR da amostra BM_9_12_10 em CDCl ₃ | 80 |

Lista de Abreviaturas

ADH – Hormona antidiurética (*Antidiuretic hormone*)

AMA – *American Medical Association*

ASAE – Autoridade de Segurança Alimentar e Económica

ATP – Adenosina trifosfato

AVC – Acidente vascular cerebral

BCAA – Aminoácidos de cadeia ramificada (*Branched-chain amino acids*)

BHE – Barreira Hematoencefálica

BSTFA – *N,O*-Bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida

DA – Dopamina

EFA – Ácidos gordos essenciais (*Essential Fatty Acids*)

FAO – *Food and Agriculture Organization*

FDA – *Food and Drug Administration*

GC – Cromatografia gasosa (*Gas Chromatography*)

GC-MS – Cromatografia gasosa associada a um espectrómetro de massa

HPLC – Cromatografia líquida de elevada eficiência (*High Performance Liquid Chromatography*)

5-HT – 5-hidroxitriptamina

IMC – Índice de massa corporal

IOC – *International Olympic Committee*

MAO – Monoamina oxidase

MDMA – Metilenedioximetanfetamina

MLB – *Major League Baseball*

NA – Noradrenalina

NCAA – *National College Athletics Association*

NFL – *National Football League*

NMR – Ressonância Magnética Nuclear (*Nuclear Magnetic Resonance*)

OMS – Organização Mundial de Saúde

ONU – Organização das Nações Unidas

RNS – Espécies reactivas de azoto (*Reactive Nitrogen Species*)

ROS – Espécies reactivas de oxigénio (*Reactive Oxygen Species*)

SNC – Sistema Nervoso Central

SNP – Sistema Nervoso Periférico

TMCS – Trimetilclorosilano

1 – Introdução

Actualmente, devido ao aumento das taxas de obesidade observadas em todo o mundo [1] e da frequente – e muitas vezes equivocada – associação dos conceitos de magreza e saúde, observa-se uma busca crescente por métodos que auxiliem ou promovam a perda de peso. Neste contexto, o consumo de “produtos naturais” destacam-se na preferência da população, uma vez que podem ser facilmente adquiridos e carregam o estigma da segurança [2,3].

Considerando que, em todo o Mundo, mais de mil milhões de adultos apresentam excesso de peso, definido por Índice de Massa Corporal (IMC) de 25 a 29,9 kg/m², e, pelo menos 300 milhões de pessoas podem ser consideradas clinicamente obesas (IMC > 30 kg/m²), a obesidade atinge actualmente proporções epidémicas globais [1]. Nota: $ICM (kg/m^2) = [massa (kg)/altura^2 (m)]$.

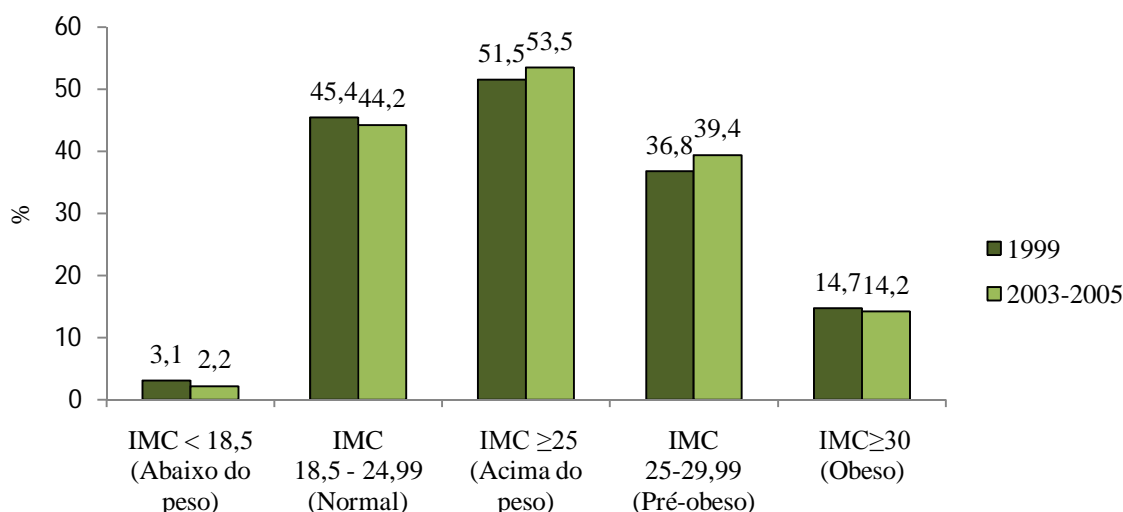


Figura 1.1: Estatística sobre o índice de massa corporal da população portuguesa referente aos anos de 1999 e 2003-2005 [1]

Assim, a preocupação com a aparência e a procura do corpo perfeito levam a que as vendas de suplementos alimentares para emagrecimento tenham crescido exponencialmente e ao longo dos últimos anos, o seu consumo de torne cada vez mais popular no universo de pessoas que pretendem perder peso de uma forma mais rápida e mais fácil. Esta situação apresenta um grande impacto para a sociedade, uma vez que aumenta a taxa de mortalidade [4] e reduz a qualidade de vida [5].

Além dos indivíduos com indicação médica para emagrecer, o apelo da sociedade ao culto da magreza contribui para que indivíduos com IMC normal também procurem formas de emagrecimento.

A adopção de dietas hipocalóricas e a inclusão de exercício físico na rotina diária são medidas que podem resultar na diminuição de gordura corporal. No entanto, para otimizar os resultados, é

comum a procura por suplementos dietéticos com o objectivo de diminuir o apetite através de efeitos anoréticos ou acelerar o metabolismo por mecanismos termogénicos [6].

1.1 - Abordagens Medicamentosas

Os derivados anfetamínicos foram utilizados pela primeira vez com o objectivo de promover o emagrecimento na década de 30 [7]. Esses compostos são sintetizados a partir do aminoácido tirosina [8] e os mais vulgares, hoje em dia, para promoção da perda de peso são a anfepramona ((*RS*)-2-Dietilamino-1-fenil-propan-1-ona) e o femproporex (3-(1-Fenilpropan-2-ilamino)propanonitrilo).

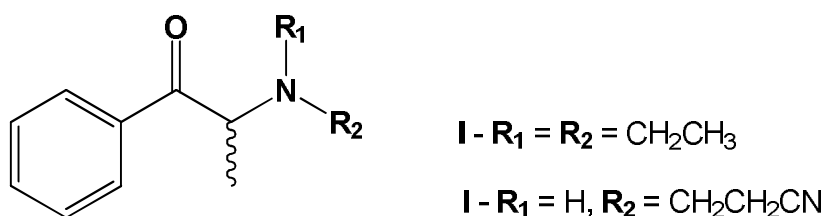


Figura 1.2: Estrutura química da Anfepramona (I) e do Femproporex (II)

O seu mecanismo de acção envolve a indução da libertação da serotonina e das catecolaminas noradrenalina, adrenalina e dopamina. Estes neurotransmissores activam os respectivos receptores, resultando numa exacerbação da estimulação simpática dependente da dose administrada [9]. Além disso, as anfetaminas promovem alterações nos centros de saciedade por um mecanismo mediado pelo hipotálamo lateral, promovendo um efeito anorético [7,8].

Dados recentes demonstram que 19,8% dos indivíduos obesos que procuram tratamento já utilizaram anfetaminas previamente, e que há uma maior prevalência do uso desses compostos entre os pacientes que aguardam cirurgias bariátricas (cirurgia para reduzir o tamanho do estômago). Além disso, indivíduos com excesso de peso na infância e os com quadro de obesidade severa são mais propensos a usar derivados anfetamínicos para tratamentos desses distúrbios [10].

Estudos alertam, ainda, para o grande potencial que estes compostos possuem, de causar tolerância após poucas semanas de tratamento [10]. Devido a este perfil, mas também a dúvidas quanto à eficácia a longo prazo, os derivados anfetamínicos foram retirados dos mercados legais como agentes promotores de emagrecimento em muitos países [10], inclusive Portugal.

Uma alternativa ao uso de anfetaminas para a promoção da perda de peso é o tratamento com inibidores de recaptção da serotonina, noradrenalina e dopamina [11]. Um exemplo de medicamento com este mecanismo de acção é a sibutramina (Figura 1.3), que exerce as suas acções terapêuticas através dos seus metabolitos activos [12].

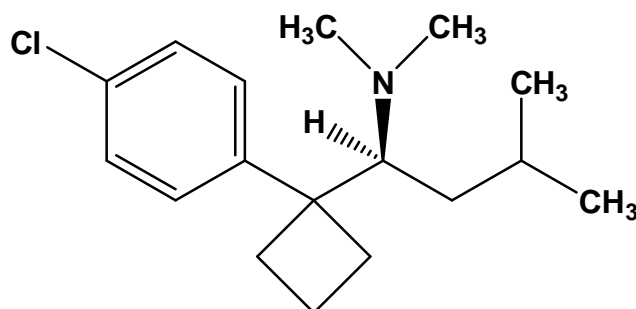


Figura 1.3: Estrutura química da sibutramina

1.2 - Suplementos Alimentares

1.2.1 – Definição e regulamentação

Segundo o Decreto-Lei nº136/2003, de 28 de Junho, os suplementos dietéticos ou alimentares foram definidos como géneros alimentícios que se destinam a complementar e/ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias, nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico, comercializados em forma doseada, tais como cápsulas, pastilhas, comprimidos, pó e outras formas semelhantes, que se destinam a ser tomados em doses recomendadas [13]. Estes suplementos podem legalmente conter vitaminas, minerais, aminoácidos, e outras substâncias como extractos de plantas.

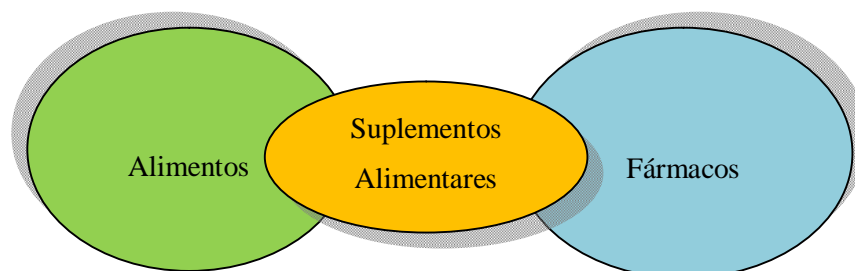


Figura 1.4: Posição relativa dos suplementos alimentares entre os alimentos e os fármacos

Os suplementos alimentares podem-se dividir em quatro categorias, nomeadamente:

- suplementos que contêm só vitaminas e minerais;
- suplementos que contêm vitaminas, minerais e outros princípios activos não-botânicos;
- suplementos que contêm ervas e ingredientes activos não-herbóceos, inclusive vitaminas e minerais;
- suplementos que contêm só ervas ou botânicos [14].

Os suplementos alimentares devem conter no rótulo a menção de “*suplemento alimentar*”, a designação das substâncias que caracterizam o produto ou uma referência específica à sua natureza, sendo a quantidade de cada nutriente apresentada sob a forma numérica e sob a forma de percentagem relativamente à dose diária recomendada pelo fabricante, segundo o Decreto-Lei 560/99, de 18 de Dezembro.

Também devem mencionar a dose diária recomendada do produto e conter uma advertência relativa aos possíveis riscos para a saúde decorrentes da ingestão de quantidades superiores à dose diária indicada. O rótulo deve ainda conter a menção obrigatória que o produto deve ser mantido fora do alcance de crianças, assim como a indicação de que os suplementos alimentares não devem ser utilizados como substitutos de um regime alimentar. Contudo, a rotulagem, publicidade e apresentação dos suplementos alimentares não pode incluir menções que atribuam aos mesmos propriedades profilácticas, de tratamento ou curativas de doenças humanas, bem como não é permitido declarar, expressa ou implicitamente, que uma alimentação equilibrada e variada não constitui fonte suficiente de nutrientes [13, 15].

A Directiva L183 que foi elaborada a 10 de Junho de 2002 pelo Parlamento Europeu e Conselho da União Europeia foi revista a 30 de Março de 2006. Esta directiva aborda os ingredientes permitidos, a rotulagem, a apresentação e a publicidade permitidos para os mesmos. Em 2004 uma outra directiva (2004/24/EC) foi elaborada, estabelecendo que as várias empresas desta área, que pretendam actuar no mercado de um país da União Europeia, apenas necessitem da autorização das entidades nacionais reguladoras desse país [16]. Como não existe uma entidade reguladora dos suplementos alimentares comum aos diferentes países da Europa, estes não necessitam da aprovação da *Food and Drug Administration* (FDA). Assim para colocar um suplemento alimentar no mercado (ou alterar um já existente) ou ainda importar suplementos alimentares, o fabricante/distribuidor tem de notificar previamente as autoridades competentes. Para tal, antes da colocação no mercado, o rótulo com que será comercializado o produto deve ser enviado para aprovação, segundo o Decreto-Lei 136/2003, de 28 de Junho. Até Agosto de 2007, a notificação dos rótulos era enviada para a Autoridade de Segurança Alimentar e Económica (ASAE), tendo sido, desde então, transferida para o

Gabinete de Planeamento e Políticas do Ministério da Agricultura do Desenvolvimento Rural e das Pescas [15]. Caso ocorra algum problema de segurança a FDA actua (nos EUA e na Europa) no sentido de comprovar que o produto é perigoso [17].

1.2.2 – Controlo de qualidade

Muitos suplementos alimentares valem-se do rótulo de “produtos naturais”, um termo que é geralmente interpretado como uma garantia de segurança [3]. A população em geral assume que “o natural não faz mal” e, por conseguinte, acredita que substâncias naturais podem promover o gasto calórico sem causar alterações nefastas no organismo.

Estudos recentes demonstram que suplementos à base de ervas e extractos de plantas são frequentemente adulterados com metais pesados, como arsénio e mercúrio, agentes anti-inflamatórios e fármacos em geral, como teofilina, diazepam (Valium) e até mesmo sildenafil (Viagra) [18-20]. Para além disso, casos de sobredosagem não são raros, até porque geralmente são utilizados sem o conhecimento e o acompanhamento de um especialista [3,21].

Outros casos se sucederam, a FDA também registou recentemente, alguns casos de contaminação de Salmonela em suplementos dietéticos [22] (Tabela 1).

Além do risco de importantes efeitos adversos, até ao momento não há evidências acerca da eficácia na promoção do emagrecimento da maioria dos ingredientes desses suplementos a curto prazo (menos de 6 meses) e não há estudos avaliando os seus efeitos a longo prazo (mais de 12 meses) [21].

Considerando o risco real de aquisição e utilização de produtos naturais de má qualidade, é necessário garantir a qualidade e segurança, através do controlo e fiscalização rigorosa, como a adopção de fortes medidas regulamentadoras e educativas [23] de modo a que os fabricantes assegurem o nível mais baixo possível de contaminações presentes nos suplementos e mantenham a qualidade apropriada, a segurança e a eficácia dos mesmos.

| Tipo de Adulterante ou Contaminante | Exemplos |
|--|--|
| Botânico | Aristolochia, Digitalis, Colchicum, Rauwolfia, Plantas contendo Beladona ou alcalóides Pirrolizidínicos |
| Microorganismos | <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i> (algumas estirpes), Salmonela, Shigela, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> |
| Toxinas microbianas | Aflatoxinas, Endotoxinas bacterianas |
| Pesticidas | Pesticidas clorados, Organofosfatos, Carbamatos insecticidas e herbicidas, fungicidas ditiocarbamatos, herbicidas triazina |
| Agentes Fumigantes | Óxido de etileno, Brometo de metilo, Fosfina |
| Metais tóxicos | Chumbo, Cádmiio, Mercúrio, Arsénico |
| Drogas | Analgésicos e antiinflamatórios (ex. aminofenazona, fenilbutazona, indometacina), Corticosteróides, Benzodiazepinas, Warfarina, Fenfluramina, Sildenafil |

Tabela 1: Tipos de adulterantes e contaminantes encontrados em suplementos alimentares

1.2.3– Efeitos secundários e interações

Os produtos derivados de plantas possuem riscos para a saúde através dos efeitos secundários ou interações com fármacos ou outros suplementos. O risco aumenta em pacientes específicos ou em circunstâncias especiais. Os efeitos embriotóxicos, fetotóxicos e carcinogénicos permanecem ainda desconhecidos em muitos destes produtos [11].

A cada produto esta associada uma relação de risco-benefício, que pode alterar-se por interação com um fármaco ou suplemento alimentar afectando assim, a sua segurança e/ou efeito terapêutico. O risco de interação aumenta com o número de produtos consumidos simultaneamente, ou seja para dois produtos o risco é de 6%, para cinco produtos o risco é de 50 % e para oito ou mais produtos o risco é de 100% [28].

A OMS recebeu cerca de 16 mil notificações de efeitos adversos entre 1968 e 1997 e cerca de cinco mil nos últimos 15 anos do século passado. Só no ano de 2001, chegaram à FDA 500 registos de situações anormais. Entre os efeitos secundários mais registados estão as hepatites, as doenças cardiovasculares, as alterações do sistema nervoso e os problemas renais e cutâneos [27].

Os mecanismos de interação de planta-fármaco são os mesmos observados nas interações fármaco-fármaco [29] e podem ser divididos em dois grupos:

- *Interações farmacodinâmicas*: um fármaco altera (aumenta ou reduz) a resposta terapêutica esperada do outro fármaco, devido a interações específicas no receptor alvo, contudo a farmacocinética não se altera.
- *Interações farmacocinéticas*: ocorre uma mudança de um dos quatro processos farmacocinéticos do sistema ADME (Figura 1.5): absorção, distribuição, metabolismo e excreção. Este tipo de interação é devido a alterações de um ou mais parâmetros cinéticos, tais como transporte ou metabolismo e é detectável por alterações da concentração máxima no sangue, quantidade de fármaco excretada na urina, área abaixo da curva tempo - concentração, etc. (30).

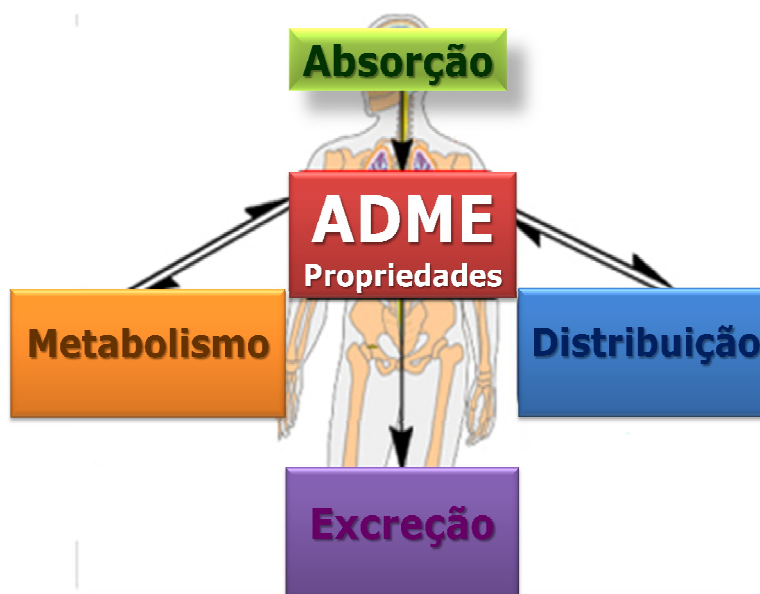


Figura 1.5: Processos farmacocinéticos, sistema ADME

(adaptado de quimicafarmaceutica.zip.net)

Do ponto de vista farmacocinético, os suplementos alimentares podem ter efeitos profundos na absorção, metabolismo, distribuição e eliminação do fármaco através da inibição metabólica ou da indução de enzimas e transportadores específicos. Um número significativo de plantas e suplementos têm sido identificados como potenciais inibidores das estereases e do sistema enzimático citocromo P450 (concentrado no fígado e na mucosa intestinal mas também encontrado nos rins, pele, pulmões e outros tecidos), que corresponde à família de enzimas mais importante da fase I do metabolismo, responsável pela biotransformação de amins, esteróides, colesterol e da maioria dos fármacos de prescrição (levando ao aumento da sua polaridade para facilitar o processo de eliminação). Muitos destes produtos são também capazes de afectar as funções dos transportadores das membranas celulares [31].

Na fase II do metabolismo, ocorre conjugação dos metabolitos da fase I com moléculas que os tornam ainda mais solúveis em água facilitando ainda mais a sua eliminação (Figura 1.6).

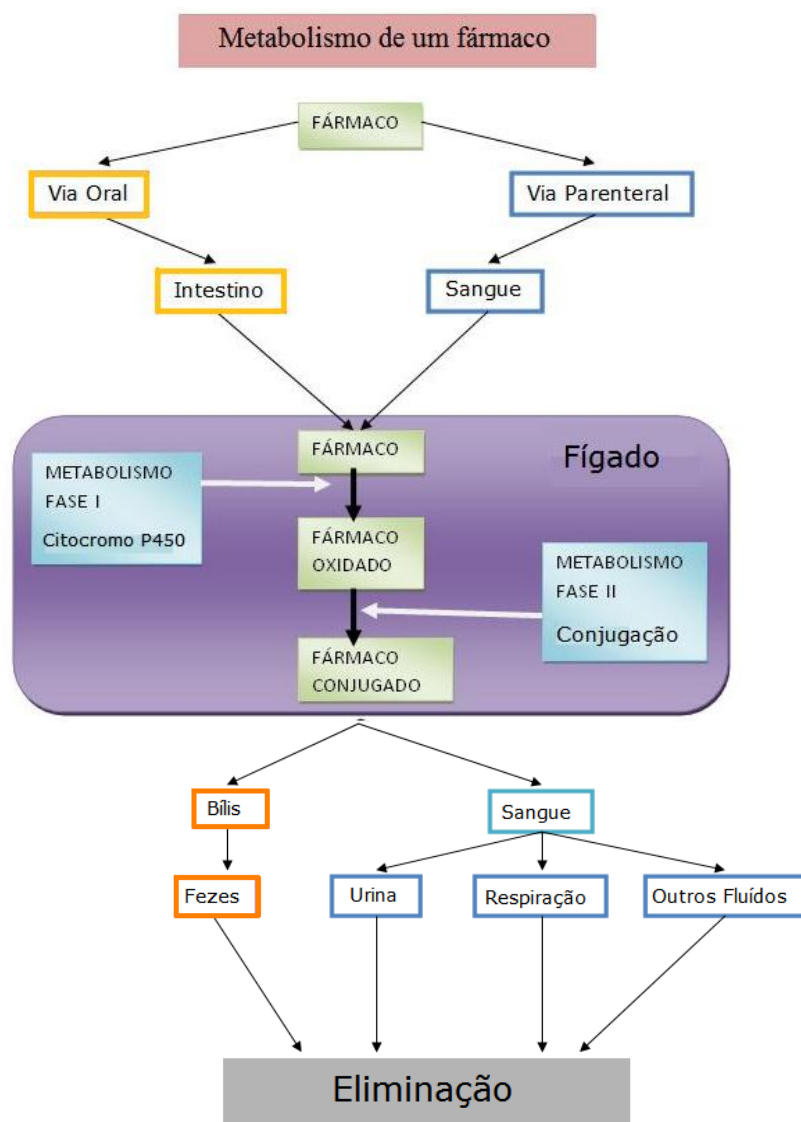


Figura 1.6: Esquema representativo do metabolismo de um fármaco

No caso dos suplementos alimentares, este tipo de reacções enzimáticas são frequentemente desconhecidas e quanto menos se sabe acerca destas reacções maior é o risco de ocorrerem interacções resultantes da co-administração suplemento-fármaco [32].

1.2.4 – Consumo de Suplementos Alimentares

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que cerca de 80% da população mundial recorre às práticas médicas tradicionais como forma de abordagem primária dos seus problemas de saúde [18].

No nosso país, têm-se efectuado alguns estudos sobre este tema, num questionário realizado de Novembro de 2005 a Janeiro de 2006 e efectuado a 1247 indivíduos com idade igual ou superior a dezoito anos, residentes em Portugal continental e com características de consumo essencialmente urbanas, concluiu-se haver um elevado conhecimento de suplementos alimentares (cerca de 99% já tinham ouvido falar destes géneros alimentícios) e um elevado consumo, para os quais contribuem os pontos de venda especializados, nomeadamente as farmácias e as lojas de produtos naturais e dietéticos (Figura 1.7).

Dos inquiridos, 60% referem ser consumidores de suplementos, sendo 65% destes mulheres e 35% homens. Em relação à proveniência da informação acerca dos mesmos, 55% dos consumidores referem provir de profissionais (médicos, homeopatas e/ou outros profissionais de saúde), 39% referem provir de amigos, 32% de meios de comunicação social e 16% referem que o conhecimento proveio de lojas que comercializam este tipo de suplementos.

Considerando apenas os cerca de 81% dos entrevistados que utilizam ou já utilizaram suplementos alimentares, 65% dos consumidores de suplementos alimentares a referirem utilizarem ou já terem utilizado vitaminas, cerca de 52% minerais e cerca de 38% vegetais/chás/plantas. Os dietéticos são a categoria de suplemento alimentar menos utilizada, com cerca de 26%, seguindo-se os energéticos, com cerca de 34% (Figura 1.8) no entanto, a categoria das plantas/chás apresentou um maior grau de satisfação (Figura 1.9).

Estes suplementos são comprados sobretudo em farmácias e lojas da especialidade, sendo as mulheres os principais consumidores dos vários tipos de suplementos.

Os principais motivos que levam os consumidores a tomar suplementos prendem-se com cansaço e dificuldades de concentração (26%), fortalecimento e prevenção (24%), saúde (22%), estética (10%), entre outros (17%) (Figura 1.10).

Por fim, quanto à regularidade do consumo de suplementos, a maioria dos consumidores (47%) apenas os consome por períodos irregulares e limitados de tempo, embora 29% os consuma durante todo o ano e 24% os consumam por períodos limitados no tempo, mas regulares (Figura 1.11) [13].

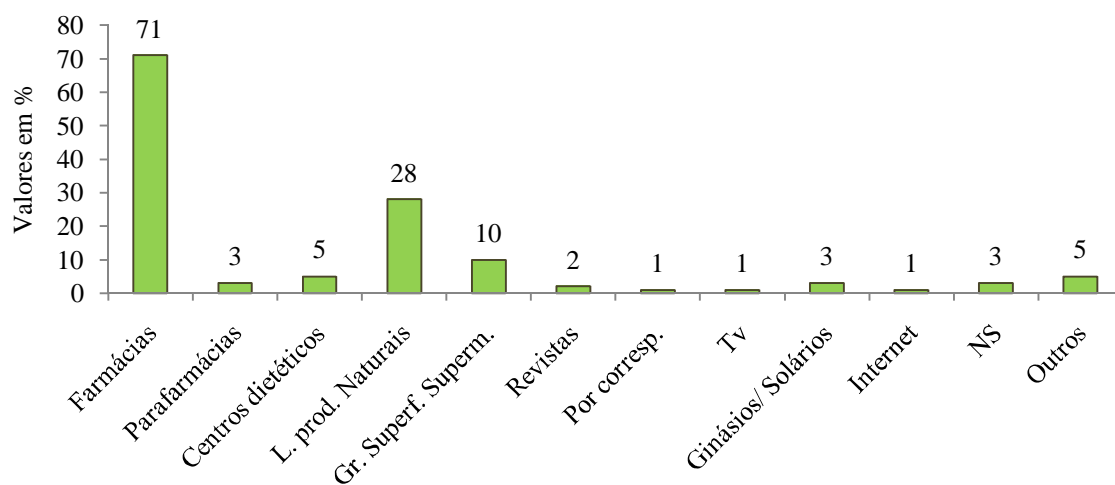


Figura 1.7: Local de compra [13]

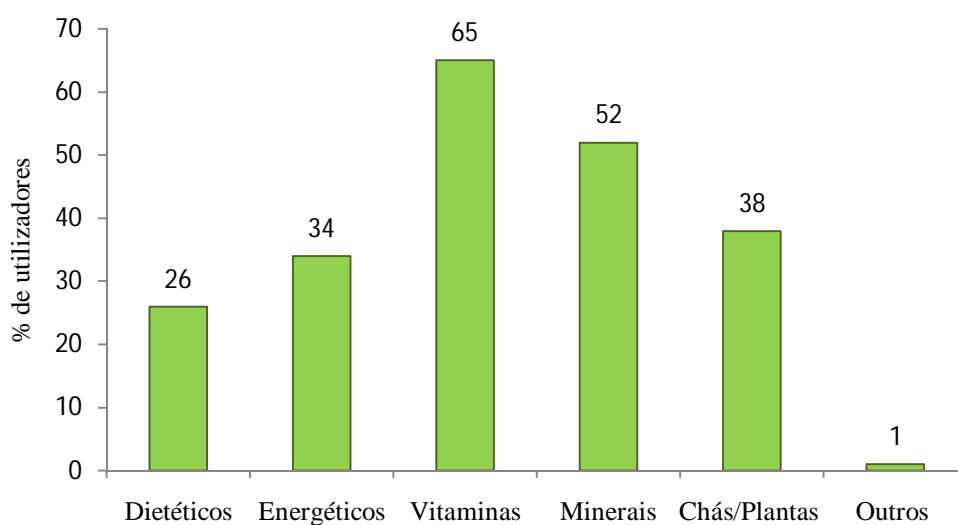


Figura 1.8: Utilização das categorias de suplementos alimentares [13]

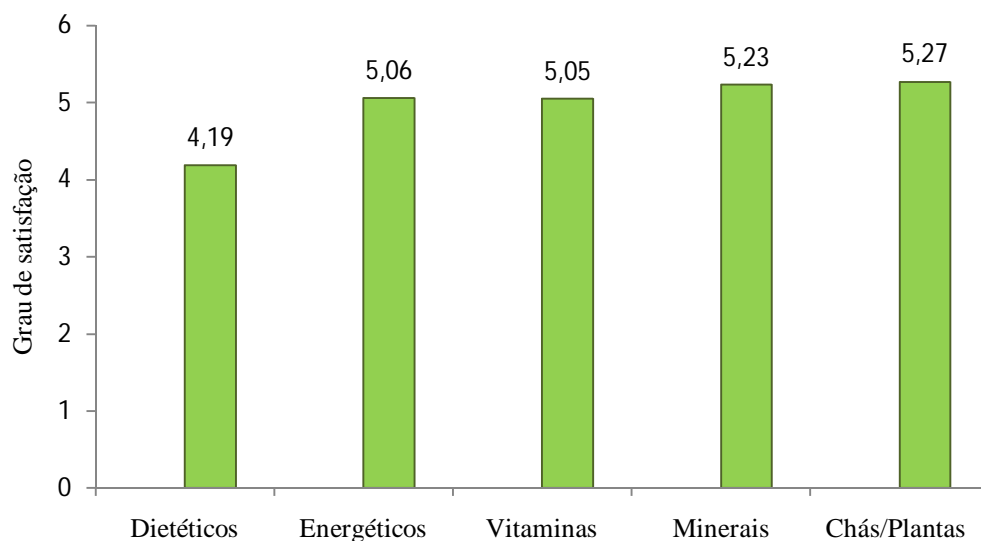


Figura 1.9: Satisfação relativamente às categorias de suplementos alimentares [13]

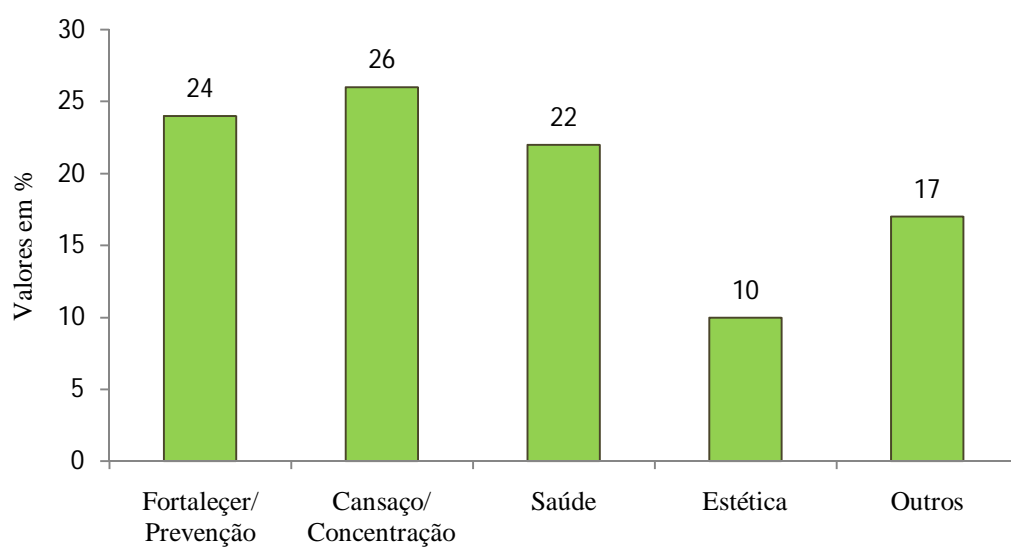


Figura 1.10: Motivo principal para o consumo de suplementos alimentares [13]

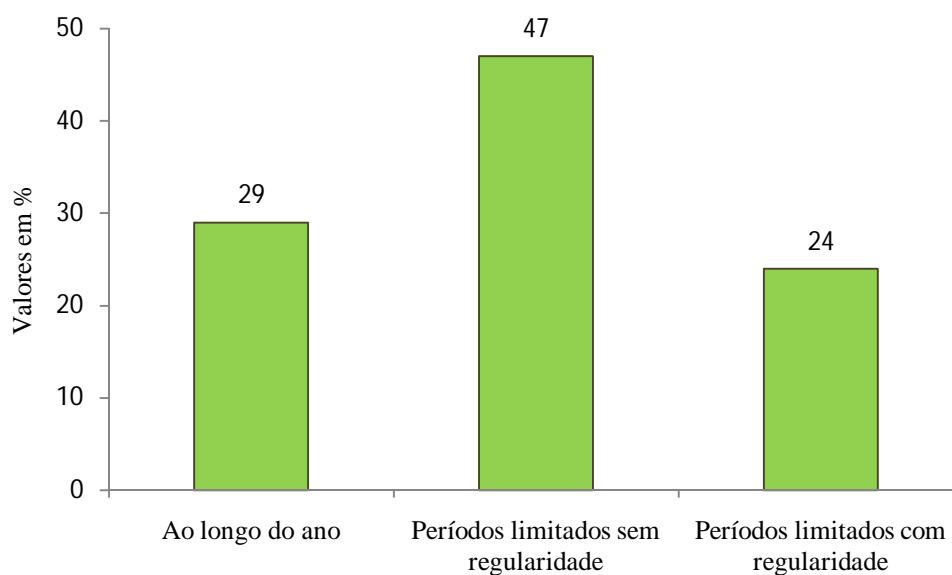


Figura 1.11: Regularidade de consumo de suplementos alimentares [13]

Num estudo mais recente, através de um questionário anónimo, confidencial e voluntário realizado a 367 indivíduos (74,7% correspondiam ao sexo feminino e 25,3% ao sexo masculino) de Lisboa e Vale do Tejo, no período de 10 a 20 de Maio de 2008, verificou-se que 48,8% consomem medicamentos e/ou suplementos à base de plantas. Destes 48,8%, cerca de 26% consomem medicamentos à base de plantas medicinais e 20% afirmaram consumir suplementos alimentares à base de plantas; 2,8% já sentiram uma reacção adversa, 93,9% nunca sentiram qualquer reacção adversa e 3,4% não sabe ou não se lembra e em relação à diferença entre medicamentos à base de plantas e suplementos alimentares à base de plantas, 67,6% afirmaram conhecer a diferença e 32,4% não conhecem a diferença.

Para a maioria dos consumidores (25,7%), o consumo destes produtos tem por objectivo obter um efeito calmante, sendo preferidos em relação aos outros (medicamentos convencionais), por serem de origem natural [15].

1.2.5 – Mercado em Portugal

Existe, em Portugal, uma grande variedade de produtos à base de plantas, ácidos gordos essenciais, estimulantes, vitaminas, etc., fabricados no país ou importados. Vendem-se em farmácias, ervanárias, casas de produtos naturais, health clubs e na internet, aconselhados por quem os comercializa, na maioria dos casos sem formação específica para o fazer. Muitos destes compostos

têm campanhas publicitárias/promocionais muito poderosas, por vezes mais intensas que muitos fármacos. Na maioria dos casos, estes produtos são de fácil acesso, sem qualquer impedimento, podendo ser adquiridos por qualquer pessoa que os tencione consumir.



Figura 1.12: Exemplos de suplementos alimentares disponíveis no mercado (adaptado de google.pt)

Entre os constituintes mais conhecidos/consumidos temos:

- **Cafeína:** Os efeitos fisiológicos da cafeína no que toca ao desempenho físico são bem conhecidos. Muitos indivíduos consomem estes suplementos para melhorarem o seu rendimento nos treinos ou nas competições, uma vez que estes têm um efeito estimulante, mas no entanto, existe muitas dúvidas sobre os benefícios destes suplementos à base de cafeína. É um alcalóide do grupo das xantinas e é designada quimicamente por 1,3,7 - trimetilxantina.

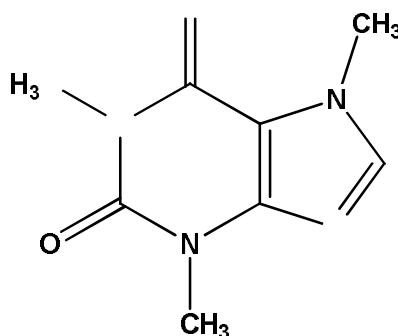


Figura 1.13: Estrutura química da cafeína

Num estudo feito pela Sociedade Internacional de Nutrição Desportiva, concluiu-se, relativamente à cafeína e ao seu desempenho físico, que esta é mais eficaz a aumentar o rendimento dos atletas se consumida em doses baixas ou moderadas (cerca de 3,6 mg/Kg de massa corporal) e que um consumo superior a estas doses não traz benefícios adicionais. Quando consumida num estado

anidro (sem a presença de água), a cafeína tem um grande efeito ergogénico, ou seja, a performance do atleta é maior e ainda aumenta consideravelmente a resistência física do mesmo [19].

- **Carnitina:** É um nutriente sintetizado a partir de um aminoácido essencial, a lisina, que está presente nas mitocôndrias. Este composto tem sido muito utilizado como suplemento alimentar pois age através da queima de gordura na mitocôndria, gerando energia para o funcionamento dos músculos. Sem carnitina suficiente a gordura não entra na mitocôndria e pode retornar ao sangue na forma de triglicerídeos. É produzida pelo organismo em pequenas quantidades.

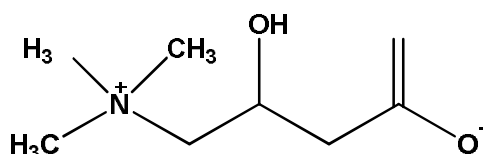


Figura 1.14: Estrutura química da carnitina

- **BCAA (Aminoácidos de cadeia ramificada):** Os aminoácidos essenciais devem ser fornecidos pela alimentação, pois a sua produção no organismo é insuficiente às necessidades metabólicas. A valina, a isoleucina e a leucina são os três aminoácidos de cadeia ramificada que actuam em conjunto, desempenhando diversas funções no organismo: protegem os músculos de lesões por esforço excessivo, através da promoção da síntese de proteínas e da redução do catabolismo protéico e participam, como substrato, para a gliconeogénese (síntese de glicose), podendo ser convertidos em componentes essenciais à produção de energia, principalmente na musculatura esquelética (onde também estimulam a produção dos aminoácidos alanina e glutamina).

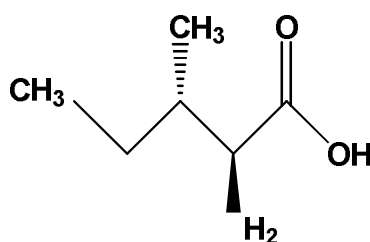


Figura 1.15: Estrutura química da isoleucina

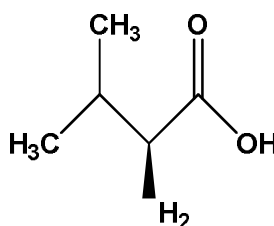


Figura 1.16: Estrutura química da valina

- **Glutamina:** É um aminoácido não essencial. Além de actuar como nutriente (energético) para as células imunológicas, a glutamina apresenta uma importante função anabólica promovendo o crescimento muscular.

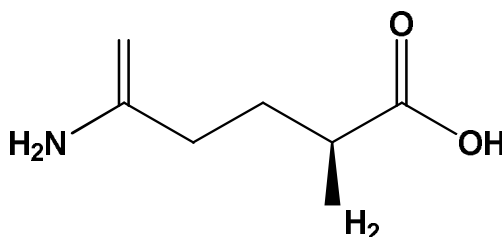


Figura 1.17: Estrutura química da glutamina

- **Creatina:** É uma substância produzida pelo organismo, fabricada a partir de três aminoácidos, a glicina, a arginina e a metionina. O principal órgão capaz de a sintetizar é o fígado, seguido pelos rins e pâncreas. É obtida pela alimentação, através da ingestão de carne vermelha e outros alimentos (em menor quantidade), mas também pode ser obtida pela suplementação, principalmente para a prática de actividades físicas. A creatina é muito popular entre os atletas pois exerce um papel importante na contracção muscular, servindo de reserva de energia, que mais tarde será utilizada em actividades físicas de curta duração e de alta intensidade.

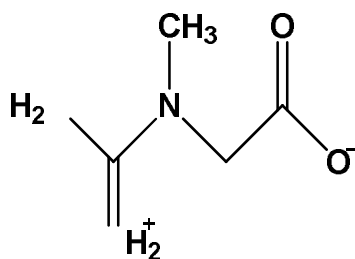


Figura 1.18: Estrutura química da creatina

- **Ácidos gordos:** Os ácidos gordos essenciais (EFAs) são nutrientes importantes, tanto para aqueles que seguem uma dieta em baixas calorias como para aqueles que simplesmente desejam seguir uma boa nutrição. Excepto em circunstâncias extremas, os EFAs não têm aplicações terapêuticas, mas há um conjunto considerável de evidências que a deficiência destes, quer devido a uma dieta pobre ou à presença de substâncias interferentes (como alguns ácidos gordos), pode causar uma grande variedade de desordens metabólicas e patológicas, uma das quais é a diminuição da termogénese (aumento da taxa metabólica que ocorre em resposta a alimentos que contenham, particularmente, proteínas). Há também evidências

consideráveis que um desequilíbrio na ingestão de EFAs específicos (omega-6 e omega-3) também pode causar uma variedade de doenças, como por exemplo, trombose, uma tendência para alguns tipos de cancro entre outros. O organismo utiliza os ácidos gordos para originar os eicosanóides (mais conhecidos por prostaglandinas). As prostaglandinas pertencem a três famílias, e elas devem estar em equilíbrio para manter a homeostase. As prostaglandinas regulam praticamente todas as reacções bioquímicas a nível celular, e a sua presença em níveis considerados inferiores é caracterizada por uma variedade de distúrbios.

Existem 4 famílias de ácidos gordos:

- Saturados;
- Monoinsaturados (ácido oleico);
- Polinsaturados (ácidos $\Omega 6$ e $\Omega 3$);
- Trans (são ácidos gordos “não naturais” que provêm de produtos de síntese industrial, e considerados prejudiciais para o organismo).

Com base nas directivas emitidas originalmente pela FAO e adoptado por muitos países, o consumo de ómega-6 como o ácido linoleico (C18:2) deve corresponder a 3% do total de calorias ingeridas, o que corresponde a cerca de 9 gramas por dia. Um outro requisito é que a ingestão de ácido alfa-linolénico (C18:3) deve corresponder a 0,5% das calorias e com limites inferiores e superiores de 10:1 e 4:1 para a relação entre ácidos linoleico em ácido alfa-linolénico. A FAO também já declarou que a proporção de ácidos linoleico e ácido alfa-linolénico consumida diariamente deve estar na faixa de 5:1 a 10:1.

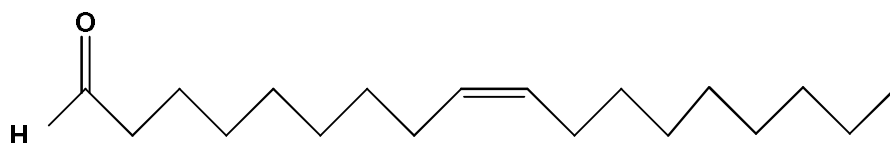


Figura 1.19: Estrutura química do ácido oleico, (C18:1).

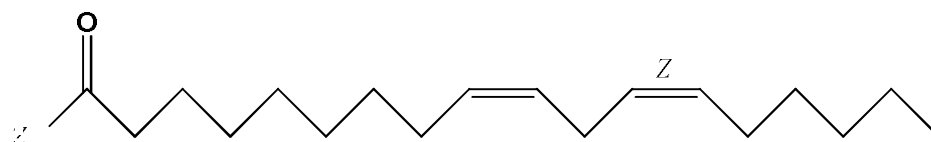


Figura 1.20: Estrutura química do ácido linoleico, (C18:2).

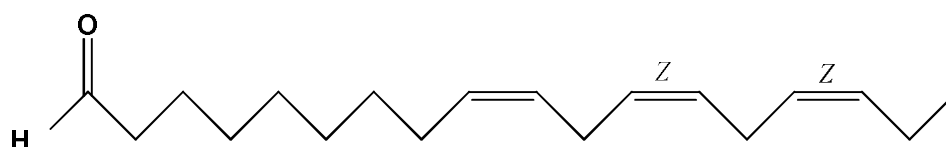


Figura 1.21: Estrutura química do ácido linolénico, (C18:3).

1.3 - Substâncias Ilícitas Detectadas em Suplementos

1.3.1 – Suplementos com Efedrina

1.3.1.1 – História

Apesar da planta Ephedra ser utilizada na medicina chinesa, como anti-asmático, desde tempos remotos, a sua utilização na medicina ocidental era nula. O isolamento e estudo da efedrina por Chen e Schmidt surge apenas em 1926, abrindo as portas para a produção de anfetaminas. Os anos 30 foram particularmente ricos em ensaios clínicos neste âmbito, destacando-se em 1938 com o início da comercialização da metanfetamina. Inicialmente as anfetaminas eram fármacos facilmente prescritos, utilizados para o tratamento da narcolepsia, obesidade, doença de Parkinson, asma, etc.

Durante a Segunda Guerra Mundial, foram administradas de forma maciça aos soldados para combater a fadiga, reforçar a resistência, elevar o moral e manter o estado de alerta. Finda a guerra, começaram a ser descobertas as consequências do consumo regular. Como consequência, iniciam-se as tentativas de restrição, nomeadamente no Japão, enquanto que outros países adoptam políticas de tolerância. Na década de 50, os militares norte americanos em serviço no Japão e Coreia começam a utilizar uma mistura injectável de anfetamina e heroína, à qual chamam “*speedball*”. Nos anos 60 verifica-se um aumento no consumo de anfetaminas, as quais, apesar de serem produzidas de forma legal, eram obtidas por meios menos lícitos. Em 1965, ocorre nova epidemia anfetamínica na Suécia com o fornecimento gratuito da droga pelo serviço nacional de saúde; ela foi tornada ilegal pouco tempo depois. Nos anos 70 começaram a ser muito procuradas pelas classes trabalhadoras mais jovens, tendo-se perdido um pouco do referido controlo. É nesta altura que surgem os chamados “*speed freaks*”, indivíduos que ficam vários dias acordados sob o efeito de anfetaminas, mas com aspecto debilitado devido à redução do apetite.

Consequentemente, nos anos 80 floresce o mercado negro de produção ilegal. Em Portugal, alguns fármacos foram muito consumidos e objecto de abuso de natureza toxicómana, tendo estes sido retirados do mercado. Na segunda metade dos anos 80 e princípio dos anos 90, o Dinintel foi muito procurado, chegando alguns toxicodependentes a consumir mais de 50 cápsulas por dia; este fármaco foi reclassificado. No nosso país não existem actualmente anfetaminas puras no mercado lícito e são difíceis de encontrar no ilícito.

As plantas do género *Ephedra sp.* contêm efedrina (o principal componente activo) e pseudoefedrina, alcalóides maioritários desta planta. As espécies mais usadas em preparações comerciais são a *Ephedra sinica*, *Ephedra intermedia* e *Ephedra equisetina*. A percentagem total de alcalóides nestas espécies varia de 0,5% a 2,5%, sendo que 30 % a 90% corresponde à efedrina [34]. Tanto a efedrina como a pseudoefedrina actuam no sistema nervoso simpático através da acção directa nos receptores α e β -adrenérgicos dos órgãos efectores e da estimulação indirecta devido à libertação de noradrenalina e dopamina [34]. Devido a essas propriedades farmacológicas, preparações à base de *Ephedra sp.* são utilizadas também em produtos descongestionantes nasais, no manejo terapêutico de rinites, sinusites e como agente broncodilatador no tratamento da asma [35]. Suplementos alimentares à base de *Ephedra sp.*, também conhecidos como Ma Huang, são utilizados como promotores do emagrecimento devido à libertação de catecolaminas, estimulação dos receptores β_3 -adrenérgicos no tecido adiposo e consequente efeito termogénico da efedrina [36]. Porém, como a sua actividade simpaticomimética é inespecífica, também exerce efeitos sobre o débito cardíaco e aumenta a pressão arterial [37].



Figura 1.22: Exemplo de produtos à venda com efedrina

Na Tabela 2 estão compilados casos clínicos relacionados com o consumo de *Ephedra sp.* em suplementos alimentares publicados antes de 2004, ano em que a FDA proibiu a comercialização de suplementos dietéticos contendo efedrina devido aos riscos associados ao seu consumo.

Tabela 2: Efeitos adversos associados ao consumo de suplementos alimentares contendo *Ephedra sp.*

| Sistema Afectado | Efeitos relacionados ao consumo de <i>Ephedra sp.</i> | Referências |
|----------------------------------|---|-------------|
| Sintomas psíquicos | - Desordens psiquiátricas em dois pacientes após o consumo de doses desconhecidas por 10 dias e um mês. | [38] |
| | - Recuperação sem sequelas após a suspensão do uso. | [38] |
| | - Dois pacientes com quadro de psicose, sintomas persistentes durante meses, mesmo cessado o consumo. | [39] |
| | - Psicose aguda após consumo de álcool, cafeína e cápsulas contendo alcalóides de <i>Ephedra sp.</i> | [40] |
| Sintomas cardiovasculares | - Miocardite | [41] |
| | - Hipertensão arterial após consumo de altas doses. | [42] |
| | - Necrose do miocárdio revelada em autópsia após morte súbita de homem que ingeriu uma bebida contendo <i>Ephedra sp.</i> | [43] |
| | - Arritmia ventricular ou enfarte do miocárdio em consumidores de suplementos alimentares contendo efedrina. | [44,45] |
| Outros | - Isquemia vascular cerebral | [46] |

1.3.1.2 - Síntese Química

A metanfetamina é estruturalmente semelhante à anfetamina. Quando produzida de forma ilícita é obtida por uma reacção de redução dos alcalóides efedrina ou pseudoefedrina, constituintes activos da planta *Ephedra sp.* [47]. Esta pode ser obtida por hidrogenação catalítica do grupo hidroxilo da efedrina ou da pseudoefedrina sendo, posteriormente, convertida no derivado hidroclorado.

Também pode ser preparada através da redução do produto de condensação da benzilmetilcetona com a metilamina. Pode ser igualmente sintetizada por um processo de aminação reductiva da fenilacetona com a metilamina. Esta reacção requer um catalisador que actua como agente redutor como por exemplo, dióxido de platina [47, 48]. A pureza da metanfetamina é muito elevada, cerca de 60-90% sendo a *d*-metanfetamina a forma mais activa ao nível do SNC contrariamente à mistura racémica ou ao seu isómero *l*- metanfetamina [48,49]. A Figura 1.23 mostra-nos um exemplo de uma via sintética da efedrina, frequentemente utilizada.

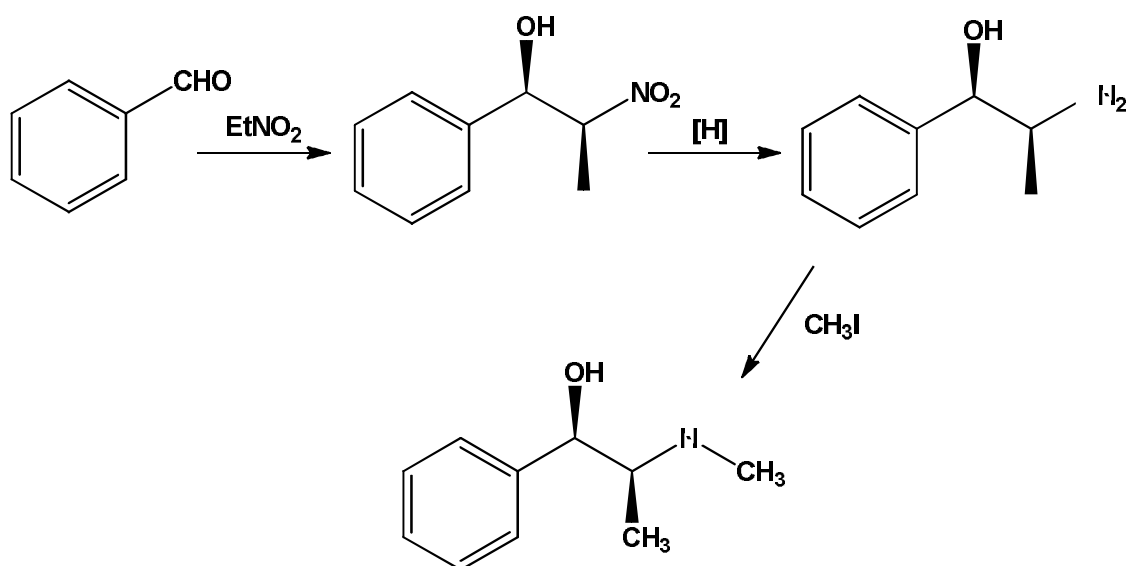

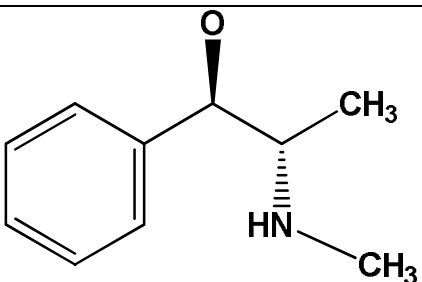


Figura 1.23: Exemplo de via sintética da efedrina [50]

1.3.1.3 - Propriedades Químicas

Tabela 3: Propriedades químicas da efedrina

| | |
|--------------------------|---|
| Nome IUPAC | (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-metilamino-1-fenilpropan-1-ol |
| Fórmula Química | C ₁₀ H ₁₅ NO |
| Peso Molecular | 165,23 g/mol |
| Aspecto |  <p>Pó branco, cristalino</p> |
| Estrutura Química |  |

1.3.1.4 - Farmacologia

As anfetaminas são potentes estimulantes do sistema nervoso central e afectam mecanismos neuroquímicos responsáveis por alguns efeitos clínicos. A nível cerebral, ocorre um bloqueio do “re-uptake” pré-sináptico de catecolaminas (exemplo: dopamina e norepinefrina), provocando um aumento acentuado da estimulação dos receptores neuronais a nível pós-sináptico. Os efeitos simpaticomiméticos secundários do uso de anfetaminas são igualmente causados pelo bloqueio pré-sináptico das vesículas de armazenamento e por redução da destruição citoplasmática das catecolaminas devido à inibição da MAO mitocondrial. As alterações do humor e do apetite e a excitação parecem ser directamente mediadas por alterações dopaminérgicas. Estes estimulantes estão associados à perda de marcadores serotoninérgicos nos terminais nervosos cerebrais sendo responsáveis por mudanças de humor, comportamento psicótico e agressividade [50]. A nível fisiológico, são também responsáveis por stress oxidativo, excitotoxicidade e disfunção mitocondrial contribuindo para a neurotoxicidade.

Os efeitos agudos do abuso desta droga estão associados a alterações fisiológicas e psicológicas. As alterações fisiológicas mais comuns são [50]:

- Aumento da frequência cardíaca e pressão arterial;
- Vasoconstrição e broncodilatação;
- Hiperglicemia;
- Xerostomia, câimbras abdominais e diminuição do apetite;
- Pupilas dilatadas e palidez.

As alterações psicológicas mais comuns são [50]:

- Euforia, excitação e falta de coordenação motora;
- Aumento do estado de alerta, da libido e redução da fadiga;
- Alucinações, psicose e paranóia;
- Agressividade e violência.

1.3.1.5 - Farmacocinética

- Absorção:

A metanfetamina pode ser administrada por via oral, injectável, inalada, fumada ou através das mucosas (anal e vaginal). Quando fumada, o efeito é praticamente imediato, provocando um prazer intenso (“flash”), que dura apenas alguns minutos enquanto que a administração pela via oral ou inalatória provoca euforia mais prolongada, mas não tão intensa como o “flash”. Os níveis plasmáticos

atingem o seu máximo entre 1 a 3h, variando com o grau de actividade física e a quantidade de comida no estômago [50].

- Distribuição:

É uma droga muito lipossolúvel facilmente absorvida no tracto gastrointestinal e com capacidade de atravessar facilmente a Barreira Hematoencefálica (BHE) concentrando-se especialmente nos rins, pulmões, líquido cefalorraquidiano e cérebro. Ao comparar a estrutura molecular da metanfetamina com a da anfetamina concluiu-se que o grupo metilo é o responsável pela potenciação dos efeitos da metanfetamina. Este grupo confere à substância maior lipofilia e facilidade de transporte através da BHE e maior estabilidade contra a degradação enzimática pela MAO [47].

- Excreção:

A excreção urinária tem início cerca de 3 horas após a ingestão e pode prolongar-se durante 4 a 7 dias, dependendo da dose e da via pela qual é administrada e do pH da urina. Nos humanos, o tempo de semi-vida da metanfetamina é de cerca de 10-20 horas sendo menor quando administrada por via oral e quando o pH da urina é ácido. Quando o pH da urina é ácido (pH 5,5 a 6,0), a eliminação é predominantemente por excreção urinária com aproximadamente 60% de anfetamina excretada sem sofrer alteração pelo rim. Quando o pH da urina é alcalino (pH 7,5 a 8,0), a eliminação é feita predominantemente por desaminação sendo que menos de 7% é excretada sem alteração na urina [47,49].

1.3.1.6 - Toxicidade

A metanfetamina é um libertador potente de dopamina tanto a nível vesicular como ao nível das reservas presentes nos terminais nervosos. Níveis citosólicos aumentados deste neurotransmissor dão origem a um fenómeno de stress oxidativo específico para os neurónios dopaminérgicos.

O aumento extracelular de dopamina e a activação subsequente de receptores dopaminérgicos estão provavelmente envolvidos na maioria dos efeitos que conduzem à toxicidade dopaminérgica [52].

- Neurotoxicidade:

A metanfetamina liberta níveis elevados de dopamina que estimula as células cerebrais, aumentando o bem-estar físico e o movimento corporal. Parece exercer um efeito neurotóxico ao danificar as células que contêm dopamina e serotonina, nomeadamente, cortando os terminais nervosos das células e limitando o seu crescimento. Conduz a uma redução contínua dos níveis de dopamina que pode resultar em sintomas semelhantes aos observados na doença de Parkinson.

Apesar da existência de provas clínicas que indicam que as anfetaminas substituídas provocam neurotoxicidade, o mecanismo envolvido na produção desses efeitos ainda não é bem conhecido. Contudo, há várias provas que sugerem que a neurotoxicidade induzida pelas metanfetaminas envolve a produção de espécies reactivas de oxigénio (ROS) e de azoto (RNS) que induzem o fenómeno de stress oxidativo celular. As anfetaminas substituídas invertem o processo de “uptake” da dopamina conduzindo a um aumento da concentração extracelular deste neurotransmissor [52].

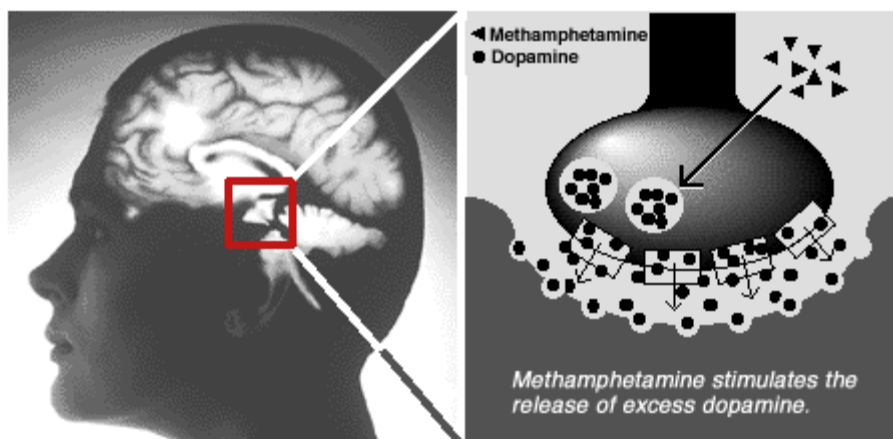


Figura 1.24: Libertação de dopamina estimulada pela metanfetamina
(adaptado de google.pt)

A dopamina presente em excesso pode ser oxidada por via enzimática ou não enzimática formando quinonas muito reactivas e espécies reactivas de oxigénio, conduzindo a um aumento do stress oxidativo [52].

- Mitocôndria:

A inibição da função mitocondrial induzida pelas metanfetaminas contribui para um défice persistente de dopamina. A mitocôndria é responsável pela produção de energia sob a forma de ATP que é utilizado pela célula para a realização de diversas funções. Esta utiliza reacções enzimáticas tais como o Ciclo de Krebs e a cadeia transportadora de electrões para a produção de ATP. A

metanfetamina inibe a cadeia transportadora de electrões sendo que muitos inibidores desta aumentam o número de espécies reactivas resultando na neurotoxicidade dopaminérgica. Além da inibição da cadeia transportadora, o stress energético causado pela administração de um inibidor do ciclo de Krebs (Malonato) agrava o défice persistente de dopamina provocado pela metanfetamina. Tais factos demonstram que a disfunção mitocondrial está implicada da neurotoxicidade induzida pelas metanfetaminas [53].

- Sistema Nervoso Central:

Ao nível do Sistema Nervoso Central (SNC), observa-se:

- Aumento da sensação do estado de alerta;
- Aumento da actividade física;
- Diminuição do apetite e euforia;
- Irritabilidade;
- Insónias;
- Confusão;
- Tremores;
- Ansiedade;
- Paranóia;
- Agressividade.

A longo prazo, os efeitos resultantes do abuso de metanfetaminas incluem a dependência, doença crónica caracterizada pela procura compulsiva e uso da substância psicoactiva que é acompanhada pela alteração molecular e funcional do cérebro [48,51].

- Sistema Cardiovascular:

A administração de anfetaminas causa cardiotoxicidade devendo ser evitada em pacientes que têm ou suspeitem ter alguma doença cardiovascular. A metanfetamina aumenta a actividade das catecolaminas no ramo do Sistema Nervoso Periférico (SNP) responsável pela modulação da pressão sanguínea e da frequência cardíaca. É sabido que níveis elevados de catecolaminas são responsáveis por efeitos cardiotóxicos, causando [51]:

- Hipertensão;
- Possível morte do tecido cardíaco;
- Taquiarritmia;

- Taquicardia;
- Danos irreversíveis a nível dos vasos sanguíneos.

O abuso crónico de metanfetaminas pode ter consequências a nível do revestimento coronário (inflamação) e quando injectada pode causar danos nos vasos sanguíneos e dermatoses. Com o uso ilícito de qualquer droga intravenosa, a endocardite de origem bacteriana ou fúngica pode conduzir a válvulas cardíacas anormais e a cardiomiopatis secundárias [48,54].

- Dentição:

Existem alguns factores que contribuem para a degradação dos dentes como por exemplo, uma pobre higiene oral e o fenómeno de xerostomia. A xerostomia, também conhecida como boca seca, é um sintoma relacionado com a falta de saliva. Pode causar dificuldades na fala e na alimentação podendo conduzir igualmente a uma halitose (mau hálito) e a um aumento de cáries dentárias, uma vez que o efeito protector da saliva deixa de existir fazendo com que a mucosa da oral esteja mais vulnerável a infecções. Estes factores contribuem para uma condição designada por “meth mouth” [51].



Figura 1.25: Aspecto de uma mulher consumidora de metanfetamina (“meth mouth”) (adaptado de google.pt)

1.3.1.7 - Efeitos Adversos

Os efeitos adversos estão relacionados com a administração excessiva da droga sendo muitas vezes associados a casos de morte por overdose:

Tabela 4: Efeitos adversos do uso de metanfetaminas

| EFEITOS A CURTO PRAZO | EFEITOS A LONGO PRAZO |
|---|------------------------------|
| Aumento da atenção e diminuição da fadiga | Paranóia |
| Aumento da actividade | Alucinações |
| Diminuição do apetite | Distúrbios do humor |
| Euforia e excitação | Actividade motora repetitiva |

| | |
|-------------------------------|---------------|
| Aumento do ritmo respiratório | AVC |
| Hipertermia | Perda de peso |

Embora seja considerada uma droga de abuso, também tem aplicações farmacológicas sendo por isso prescritas pelos médicos na terapêutica da hiperactividade em crianças, da narcolepsia e como causadores de anorexia para o controlo do apetite em obesos [49,55].

1.3.1.8 - Consumo

Actualmente, várias organizações médicas proeminentes, incluindo a *American Medical Association* e a *Health Canada*, têm recomendado a proibição da venda de efedrina. As organizações desportivas, incluindo a *National College Athletics Association* (NCAA), o *International Olympic Committee* (IOC) que considera doping uma concentração acima de 10 mg/mL na urina, e a *National Football League* (NFL), proíbem o uso de produtos contendo efedrina. Adicionalmente, a FDA tem publicado inúmeras advertências sobre os possíveis efeitos colaterais dessa droga. Dessa maneira, por haver um risco substancialmente maior com o uso da efedrina em comparação a outros produtos a base de plantas (*Ginkgo Biloba*, *Echinacea*, *Ginseng*, *Kava Kava*, *Yohimbe*, *St. John's Wort*), a sua utilização deveria ser restrita ou evitada a fim de prevenir as sérias reacções adversas que pode acometer grande parte dos consumidores. Nos últimos anos, o consumo de anfetaminas aumentou significativamente na Europa, principalmente associado à “dance culture” [51].

1.3.1.9 - Legalização

Em 1997, a FDA propôs um regulamento sobre a Ephedra que limitou uma dose de efedrina para 8 mg (de efedrina activa) não ultrapassando uma dose diária de 24 mg. Em 14 de Abril de 2005, o tribunal da justiça do Estado de Utah (EUA) considerou que a FDA não reuniu as evidências adequadas de que doses baixas de efedrina afectam realmente a saúde dos indivíduos. Além disso, a efedrina é proibida pela NCAA, MLB e NFL. A efedrina continua a ser legal em muitas aplicações fora de suplementos dietéticos. No entanto, a sua compra está limitada e regulada, com especificidades que variam de estado para estado [58].

1.3.2 – Suplementos Alimentares com Mefedrona

1.3.2.1 – História

A mefedrona foi primeiro produzida pela *Neorganics* (empresa sediada em Israel) e vendida em 2007. No início de 2008 foi proibida em Israel, onde era fabricada. A mefedrona tornou-se cada vez mais popular no Reino Unido desde o final de 2009. Com o aparecimento de numerosos vendedores na internet, o preço de consumo desceu significativamente. A sua enorme popularidade pode em grande parte ser atribuída ao estatuto do mercado do MDMA e da cocaína nessa altura, com preços exorbitantes e com fraca qualidade. A mefedrona tornou-se rapidamente a alternativa perfeita e legal. Para além de ser facilmente acessível na internet e entregue em casa no dia seguinte, a mefedrona é normalmente muito pura, sem cortes.

A mefedrona (4-metilmecatinona) é uma droga estimulante, da mesma classe química que a catinona, anfetamina e fenetilamina. Na sua forma pura é um pó branco cristalino, mas também está disponível em comprimidos ou cápsulas. É frequentemente vendida por fabricantes e vendedores como fertilizante de plantas ou sais de banho, para escapar às leis medicinais, as quais proíbem a venda da substância [59].

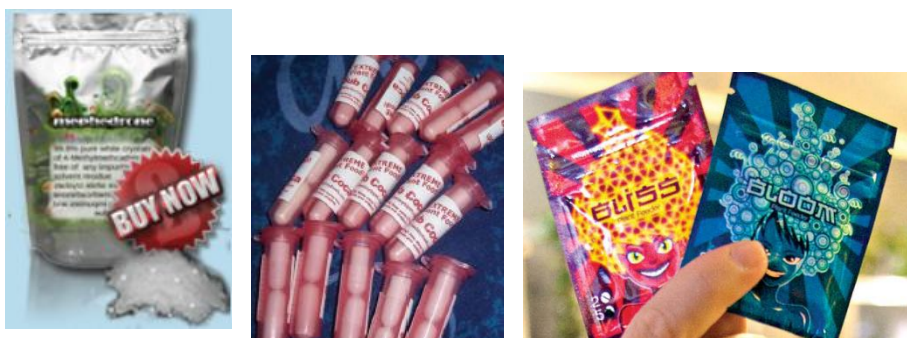


Figura 1.26: Exemplos de produtos à venda com mefedrona

(adaptado de google.pt)

1.3.2.2 - Síntese Química

A síntese de mefedrona foi descrita pela primeira vez em 1929 por Saem de Burnaga Sanchez, do *Bulletin de la Societé Chimique de France*. Uma das vias de síntese mais directa envolve a reacção da bromopropiofenona com a metilamina, resultando numa mistura racémica. Mas, devido à maior disponibilidade dos compostos, é bem mais provável que a mefedrona seja sintetizada por uma reacção de bromação do 4-metilpropiofenona (1-(4-metilfenil)-2-bromo-1-propanona), com excesso de metilamina ou de cloridrato de metilamina. O principal precursor da mefedrona é a 4-metilpropiofenona, que está comercialmente disponível na Internet. Existe ainda uma outra via, mais fácil de executar, fazendo a oxidação do 4-metilefedrina com, por exemplo, permanganato de potássio. Este método é semelhante ao usado para sintetizar clandestinamente a metilcatinona.

Nas várias apreensões de mefedrona, concluiu-se que esta apresentava um elevado grau de pureza (>95%) [57]. Na Figura 1.27 podemos ver um exemplo de via sintética da mefedrona.

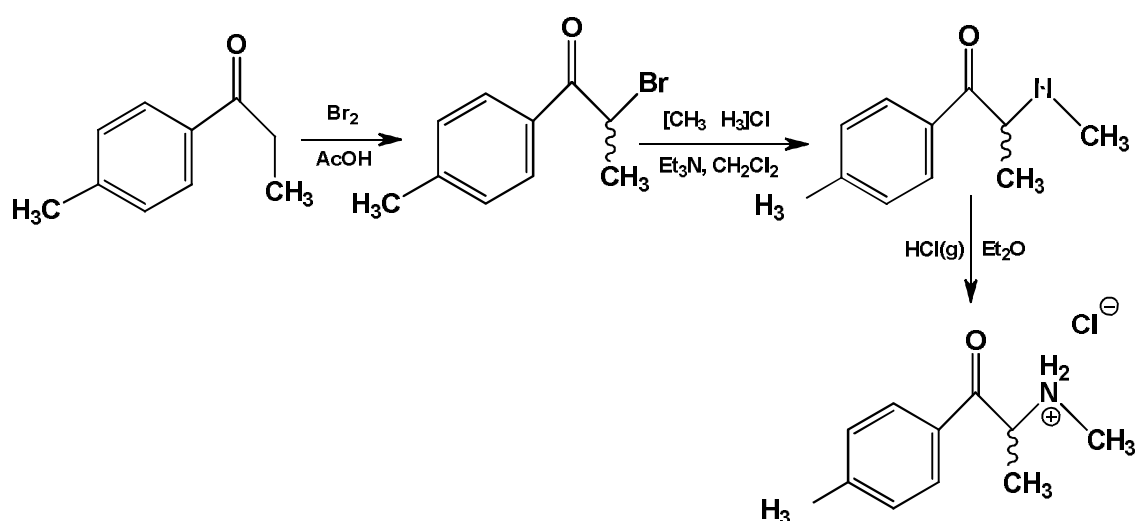

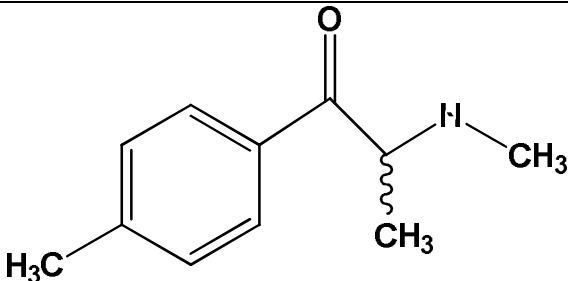


Figura 1.27: Exemplo de via sintética da mefedrona [57]

1.3.2.3 - Propriedades Químicas

Tabela 5: Propriedades químicas da mefedrona

| | |
|--------------------------|--|
| Nome IUPAC | 1-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-(metilamino)butan-1-ona (4-Metilmecatinona) |
| Fórmula Química | $C_{11}H_{15}NO$ |
| Peso Molecular | 177,24 g/mol |
| Sinónimos | <i>Miau-miau</i> , 4-MMC, MMcat, |
| Aspecto |  Pó branco, cristalino |
| Estrutura Química |  |

1.3.2.4 – Farmacologia

Embora não tenham sido publicados estudos sobre os efeitos da mefedrona, esta induz um estado de euforia algo semelhante ao do MDMA. Os efeitos da mefedrona são frequentemente descritos como um cruzamento entre a cocaína e o MDMA. É muito “gulosa” e durante uma sessão muitos acham difícil limitar o seu uso. Os primeiros efeitos surgem após 20-70 minutos, alcançando a fase de estabilidade em 2 horas. Diz-se que a mefedrona pode combinar os efeitos da cannabis (aumento da sensibilidade sensorial e auditiva), os das anfetaminas (excitação e agitação) e ainda com os do álcool (desinibição e sociabilidade). Para além disso, pode oferecer uma forte sensação de amor ao próximo, de vontade de contacto físico e sexual.

Esta droga pode provocar uma sensação de intimidade e de proximidade com outras pessoas, aumento da percepção de sensualidade, aumento da capacidade comunicativa, loquacidade, euforia, despreocupação, autoconfiança, expansão da perspectiva mental, incremento da consciência das emoções, diminuição da agressividade ou perda da noção de espaço.

As alterações fisiológicas mais comuns são:

- Taquicardia;
- Aumenta da pressão sanguínea;
- Secura da boca;
- Cãibras abdominais e diminuição do apetite;
- Tremores;
- Dilatação das pupilas.

As alterações psicológicas mais comuns são:

- Irritabilidade;
- Comportamentos obsessivos;
- Alucinações, psicose e paranóia;
- Agressividade e violência.

Os efeitos desaparecem 4 a 6 horas após o consumo. Podem ocorrer algumas consequências residuais nas 40 horas posteriores ao consumo [59].

1.3.2.5 – Farmacocinética

A maioria das pessoas consome esta droga por via oral através de pastilhas ou cápsulas individuais preparadas para esse efeito.

A mefedrona actua sobre o sistema nervoso central provocando a libertação de serotonina (5-HT), de dopamina (DA) e de noradrenalina (NA). Por outro lado inibe o “uptake” de 5-HT a nível sináptico através da interacção com o transportador membranar da 5-HT. Assiste-se assim a um grande aumento da concentração intra-sináptica destes neurotransmissores, principalmente da 5-HT.

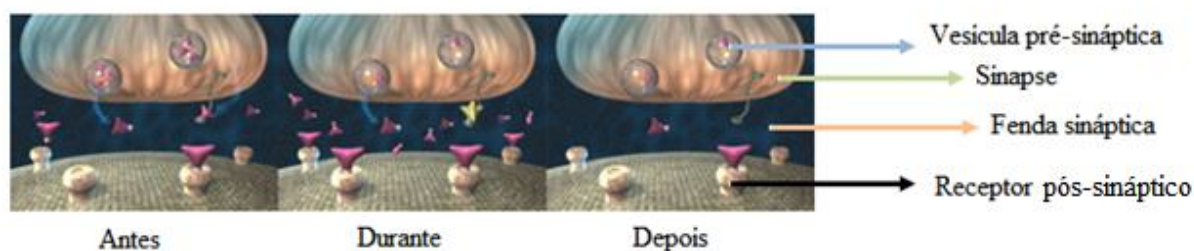


Figura 1.28: Esquema de funcionamento da mefedrona no SNC

(adaptado de National Institute on Drug Abuse)

Após a administração da droga há um aumento dos níveis de cortisol, prolactina e de hormona antidiurética (ADH).

1.3.2.6 – Toxicidade

Como esta droga é muitas vezes comparada e associada ao ecstasy por produzir efeitos semelhantes, e como não foram publicados estudos sobre a sua toxicidade, os especialistas baseiam-se na informação existente sobre o ecstasy para caracterizar a mefedrona.

A exposição a esta droga pode provocar modificações permanentes na neuroquímica e comportamento, resultantes da neurotoxicidade selectiva para as terminações dos nervos serotoninérgicos. Com doses elevadas (superiores a 300 mg) pode ocorrer intoxicação aguda que se reflecte a nível de:

- Neurotoxicidade;
- Embriotoxicidade;
- Teratogenia;
- Hiponatremia;
- Hepatotoxicidade;
- Toxicidade do sistema cardiovascular.

Sabe-se que tanto a 5-HT como a dopamina estão envolvidos no controlo central de termoregulação. Os efeitos da mefedrona levam à activação de mecanismos que tanto conservam como geram calor. O seu consumo a nível tóxico provoca uma desregulação do centro de temperatura do hipotálamo, acompanhada de um aumento da actividade motora e de uma estimulação da lipólise por activação das proteínas desacopladoras levando a uma hipertermia que pode chegar a níveis letais (43 °C). Este aumento da temperatura corporal nem sempre é dependente da dose.

A mefedrona é um dos muitos desencadeadores farmacológicos do síndrome da serotonina. Este caracteriza-se por confusão, diaforese (transpiração e suor em excesso), diarreia e instabilidade cardiovascular. A excessiva contracção muscular pode levar à hipertensão e morte, e esta condição tem uma taxa de mortalidade de 10% a 15%. Este síndrome apresenta uma grande similaridade com a hipertermia. As anfetaminas, a cocaína e alguns antidepressivos, actuam como inibidores da MAO e inibidores da recaptção da serotonina [60].

1.3.2.7 - Efeitos Adversos

O uso prolongado e em doses altas pode induzir efeitos negativos. Os relatos de utilizadores variam entre taquicardia e paranóia a pernas arroxeadas ou vermelhas. Outros efeitos secundários incluem náuseas, dores de cabeça, tonturas, excesso de transpiração, ranger dos dentes, hemorragias nasais e sensações de medo. Estes são alguns dos principais efeitos primários e secundários relatados – nem todos estes efeitos serão experimentados por todos os utilizadores.

A mefedrona pode causar dependência em muitos indivíduos. O curto efeito de euforia e a subsequente “descida” induzem uma forte vontade de tomar mais. Este é o caso, sobretudo, quando “snifada”. Pode também desenvolver-se habituação, tornando-se necessária uma dose cada vez maior para o mesmo efeito.

1.3.2.8 – Consumo

A dosagem varia dependendo da via de administração. Uma típica dose oral (em cápsula) será entre os 100 e os 200 miligramas. Os efeitos sentem-se normalmente após 15 a 45 minutos, dependendo do conteúdo no estômago e da constituição física do utilizador. Quando inalada, os efeitos sentem-se normalmente após 5 a 15 minutos.

1.3.2.9 - Legalização

O Reino Unido proibiu a mefedrona em Abril de 2010. Esta decisão recebeu muitas críticas, pois muitos acreditam que a proibição foi apressada devido à pressão dos média.

No final de 2009 a mefedrona foi encontrada em comprimidos de extasy na Holanda, um dos maiores produtores de extasy. A razão para isto foi o risco reduzido (devido à mefedrona não ser controlada) para os produtores, e à semelhança com os efeitos do MDMA.

Após a atenção dos média em Março de 2010, o Ministério da Saúde da Holanda informaram o ministro da justiça que consideravam a mefedrona um medicamento não controlado, tornando a venda e a posse ilegais e puníveis com 6 anos de prisão ou multa de 45000 euros.

1.3.3 – Suplementos Alimentares com Femproporex

1.3.3.1 – História

Embora não tenham sido publicados muitos estudos sobre o femproporex, sabemos que, segundo o FDA, esta substância não está aprovada para consumo nos Estados Unidos. A sua origem surge no México, América do Sul, onde é vendido pela internet como redutor de apetite. No corpo humano, após absorção via gastrointestinal, cerca de 15 a 35% da droga liga-se a proteínas plasmáticas, onde é transformada no fígado em 14 diferentes metabolitos, incluindo a anfetamina, o que sugere que o femproporex produz efeitos adversos semelhantes àqueles associados com anfetaminas [61].

1.3.3.2 - Síntese Química

Na Figura 1.29 podemos ver um exemplo de síntese química do femproporex.

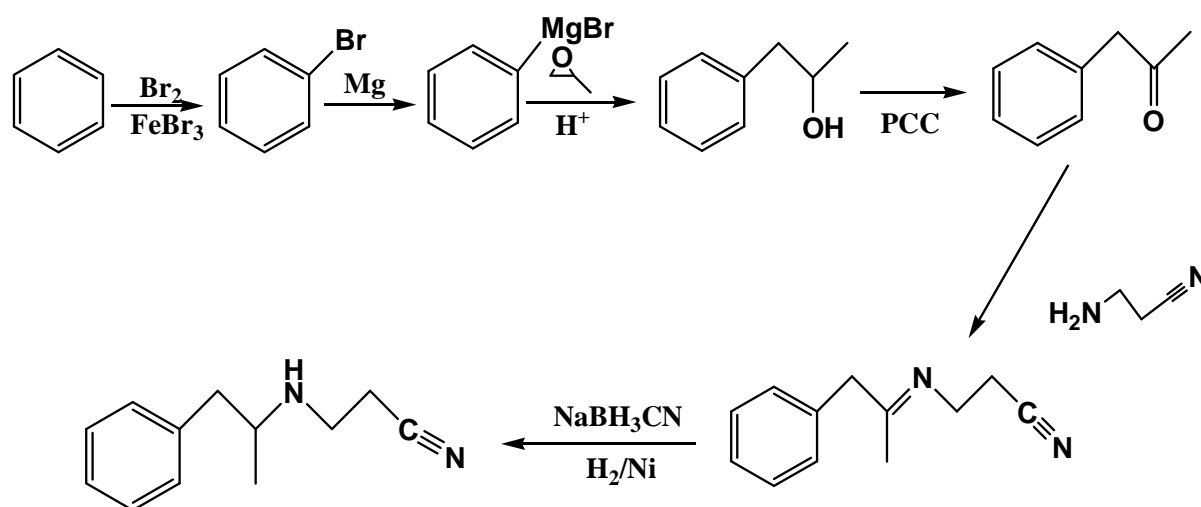
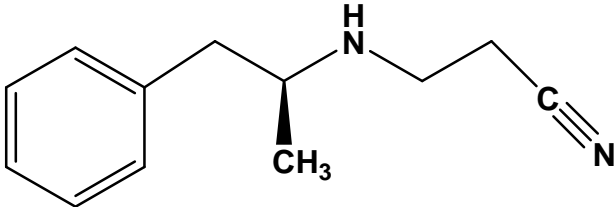


Figura 1.29: Exemplo de síntese química do femproporex

1.3.3.3 – Propriedades Químicas

Tabela 6: Propriedades químicas do femproporex

| | |
|--------------------------|---|
| Nome IUPAC | 3-(1-fenilpropan-2-ilamino)propanonitrilo |
| Fórmula Química | $C_{12}H_{16}N_2$ |
| Peso Molecular | 188,27 g/mol |
| Sinónimos | <i>femproporex</i> |
| Estrutura Química |  |

1.3.3.4 – Farmacologia

O femproporex pode provocar alucinações e delírios que podem levar a que um indivíduo tenha um comportamento violento ou até mesmo suicida. Esta substância também pode criar dependência, dependendo da dose ingerida.

As alterações fisiológicas mais comuns são:

- Insônia;
- Nervosismo;
- Ansiedade e agitação;
- Tremores;
- Náuseas;
- Fadiga;
- Complicações cardiovasculares;
- Boca seca.

As alterações psicológicas mais comuns são:

- Irritabilidade;
- Comportamentos obsessivos;
- Depressão;
- Alucinações, psicose e paranóia;
- Agressividade e violência.

1.3.3.5 – Consumo

O Brasil é maior produtor e consumidor desta substância no mundo, segundo o relatório da ONU de 2009 sobre drogas psicotrópicas e medicamentos controlados, o Brasil produziu 72% desta substância comercializada no mundo [62].

Tabela 7: Consumo anual de medicamentos psicotrópicos anorexígenos no Brasil [63]

| Medicamento | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 |
|-------------------|-------|-------|-------|--------|
| Femproporex 25 mg | 11186 | 18169 | 21590 | 119590 |
| Madinzol 2 mg | 752 | 480 | 1110 | 16580 |
| Anfepramona 75 mg | 5426 | 7822 | 5505 | 59850 |

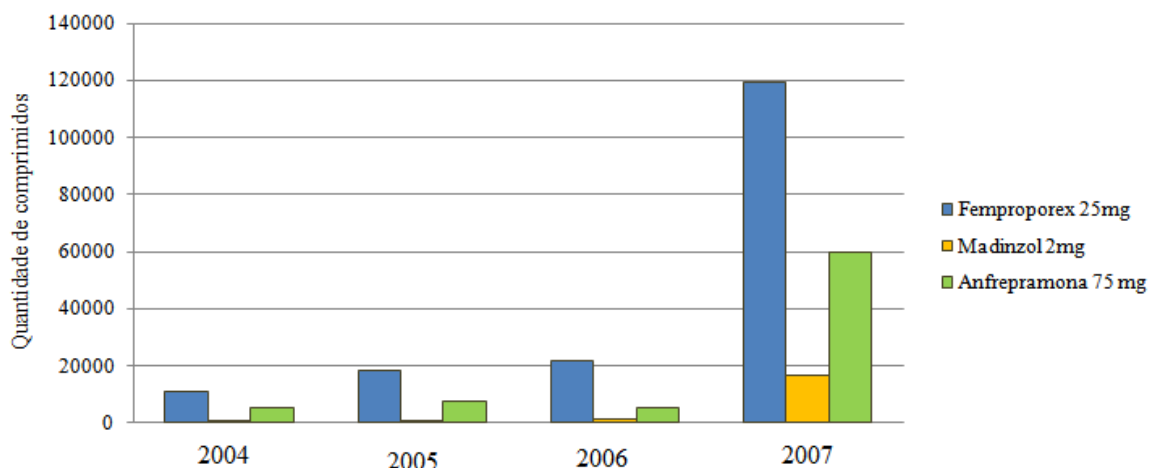


Figura 1.30: Consumo anual de medicamentos psicotrópicos anorexígenos no Brasil [63]

1.4 – Métodos de análise

1.4.1 – Testes Presuntivos

A identificação de drogas de abuso é a área forense mais promissora que envolve a química. Numa primeira abordagem, um químico forense sujeita a amostra desconhecida a uma série de testes presuntivos “*screening*”, seguido por um teste de confirmação. Os testes presuntivos são testes simples, fáceis de realizar e baratos. Têm como objectivo a mudança de cor pela adição de certos reagentes (Anexo 1) a certas classes de drogas, no entanto, os resultados positivos destes testes de cor, são apenas indicações presuntivas da possível presença de drogas. Todas as cores que podem surgir têm sempre um erro associado ao operador do teste, uma vez que a interpretação da cor é relativa, como tal este tipo de testes não são 100% viáveis.



Figura 1.31: Testes presuntivos para despiste de drogas de abuso
(Adaptado de www.mshp.dps.mo.gov)

No entanto, temos que reforçar a ideia que os testes básicos não são, em qualquer circunstância, destinados a substituir requisitos farmacopéicos, mas devem ser utilizados como um meio rápido e barato para verificar a identidade de drogas.

As cores exibidas por estes testes não podem ser descritas com precisão, pois podem variar de intensidade ou textura com a concentração dos compostos nas amostras. Além disso, a sua avaliação é sempre subjectiva, mesmo nas pessoas com percepção normal das cores. Por exemplo, o *teste de Marquis* é indicado para dar preto ou azul-escuro na presença de MDMA e laranja na presença de anfetaminas (Figura 1.32 e 1.33). Mesmo na sua forma pura, estas cores podem não ser facilmente distinguíveis, isto deve-se ao facto de que a maioria das drogas de abuso se encontrarem misturadas com “substâncias de corte” [64].

| MDMA (Ecstasy) | |
|-------------------------|---|
| <i>Source:</i> | Synthetic; based on phenylethylamine skeleton |
| <i>Form/morphology:</i> | Alkaloid base or salts |
| <i>Classification:</i> | Schedule II Stimulant |
| <i>Medical:</i> | Weight loss, antisleep |
| <i>Color tests:</i> | Marquis orange to black; Mandelin's green |
| <i>Other tests:</i> | TLC and IR |

Figura 1.32: Resultado do teste presuntivo para o ecstasy [65]

| Amphetamine | |
|-------------------------|---|
| <i>Source:</i> | Synthetic; based on phenylethylamine skeleton |
| <i>Form/morphology:</i> | Alkaloid base or salts |
| <i>Classification:</i> | Schedule II Stimulant |
| <i>Medical:</i> | Weight loss, antisleep |
| <i>Color tests:</i> | Marquis orange; Mandelin's green |
| <i>Microcrystal:</i> | Gold and platinum chloride |
| <i>Other tests:</i> | TLC and IR |

Figura 1.33: Resultado do teste presuntivo para anfetaminas [65]

1.4.2 – GC-MS e HPLC

Como tal, de modo a comprovar se estamos na presença ou não de uma determinada droga de abuso, recorreremos a testes de confirmação complementares, tais como cromatografia gasosa (GC) e GC associada à espectrometria de massa (GC-MS) ou sistemas tandem (GC-MS/MS), bem como cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) e HPLC associado à espectrometria de massa (HPLC-MS ou HPLC-MS/MS). A cromatografia gasosa pode ser usada directamente sobre compostos não carregados (ionizados) com elevada volatilidade, enquanto os compostos carregados (ionizados) necessitam de um processo de derivatização antes da sua análise por GC.

Os compostos não voláteis com polaridade média ou elevada são normalmente analisados por HPLC. Nesta técnica, o uso de pressões elevadas permite uma redução no diâmetro das partículas da fase estacionária, localizada no interior da coluna cromatográfica. O uso de partículas de dimensões menores (na ordem de 5,0 µm) na coluna resulta numa área superficial maior, o que promove uma separação mais eficiente dos componentes da amostra. Esta técnica permite utilizar diferentes tipos de fases estacionárias, uma bomba que move a fase(s) móvel e um detector que prevê o tempo de

retenção característico da substância em estudo. Algumas vantagens desta técnica cromatográfica são a sensibilidade, a selectividade, a possibilidade de analisar substâncias orgânicas semi-voláteis e não voláteis de massa molecular entre 200-60000, entre outros.

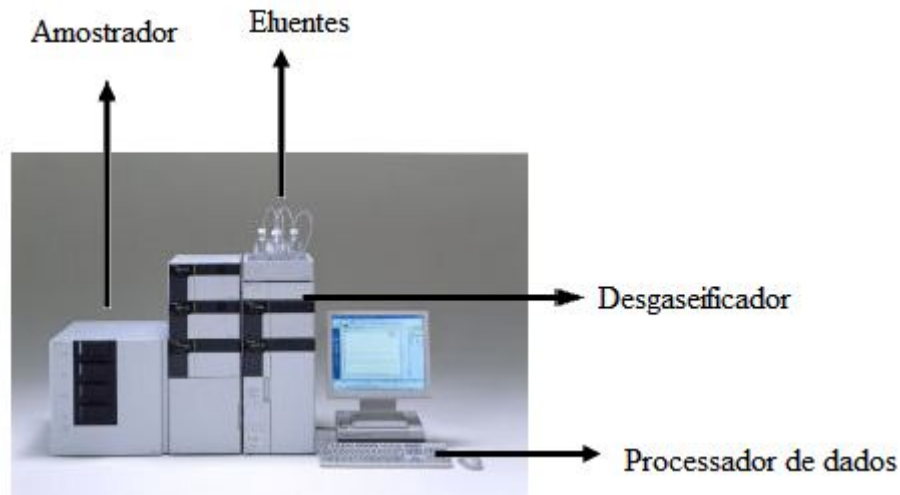


Figura 1.34: Aparelho de HPLC (Adaptado de www.pfarma.com.br)

A técnica de GC-MS é frequentemente utilizada na detecção e identificação de compostos de origem farmacêutica, uma vez que a cromatografia gasosa fornece a separação dos componentes voláteis e semi-voláteis com elevada eficiência enquanto a espectroscopia de massa permite a identificação estrutural do composto. Esta técnica foi aplicada com base no método GAK, muito recorrente em química forense (Figura 1.35).

GC, HPLC and TLC conditions

| Condition code | Source | Details |
|---------------------------|-------------------------------------|--|
| Gas chromatography | | |
| GAK | McDermott (unpublished information) | Column: HP Ultra-1 (cross-linked methylsiloxane) 12.5 m × 0.2 mm × 0.33 μm film Helium flow: 1 mL/min, 50:1 split ratio Temperature programme: initial temp: 60° for 2 min; then 60° to 180° at 15°/min with no hold time, then 180° to 290° at 25°/min with a final hold time of 3 min MS conditions: low mass 40, high mass 550 with a solvent delay of 1.5 min |
| GAL | Clarke (1989) | Column: OV-1 12 m × 0.32 mm × 0.52 μm film Helium flow: 1.5 mL/min, 25:1 split ratio Temperature programme: isothermally at 260° |
| GAM | McDermott (unpublished information) | Column: HP Ultra-1 12 m × 0.2 mm × 0.33 μm film, split ratio 50:1 Temperature programme: 150° (no hold) to 295° at 15°/min |
| GAN | Lee (1995) | Column: HP-1 12 m × 0.22 mm × 0.33 μm film Temperature programme: 100° for 2 min, then 100° to 300° at 15°/min with a final hold time of 5 min |
| GAO | Blackledge and Miller (1991) | Column: HP-1 25 m × 0.2 mm × 0.33 μm film Temperature programme (lactone): 70° (1 min) at 20°/min to 300° (hold 3 min) Temperature programme (BSTFA derivative): 100° (1 min) at 20° to 300° (hold 7 min) |
| GAP | McDermott (unpublished information) | Column: HP Ultra-1 (cross-linked methylsiloxane) 12.5 m × 0.2 mm (i.d.) × 0.33 μm film thickness Helium flow 1 mL/min, 50:1 split ratio Temperature programme: initial temp 70° for 2 min, then 70° to 210° at 20°/min with a final hold time of 1 min MS conditions: low mass 40, high mass 550 with a solvent delay of 1.5 min |
| GAQ | McDermott (unpublished information) | Column: HP 101 (cross linked methylsiloxane) 12 m × 0.2 mm × 0.33 μm film thickness Helium flow 1 mL/min, 50:1 split ratio Temperature programme: initial temp 200° for 1 min, then 200° to 270° at 5°/min to 270°, then at 20°/min to 295° with a final hold time of 3 min |
| GAR | CND Analytical (1989) | Column: 12 m × 0.25 mm (i.d.) fused silica, 0.25 μm film thickness (methylsilicone) Helium flow: split ratio 10:1 Temperature programme: 70° to 150° at 15°/min and from 150° to 250° at 25°/min |

Figura 1.35: Características do método GAK [65]

Ao empregar-se a técnica GC-MS para a análise de compostos polares ou de baixa volatilidade é necessário um passo de derivatização após o “clean-up” da amostra. Tanto a volatilidade como a estabilidade térmica da amostra são aumentadas, tornando acessível a análise por GC, conseguindo-se desta forma oferecer uma melhor separação, detecção e quantificação. Uma característica comum às reacções de derivatização consiste na substituição dos hidrogénios activos (polares) por um determinado grupo (apolar) (ver Figura 1.36).

Dos diversos reagentes de derivatização existentes, é usado neste trabalho um agente de sililação (BSTFA, *N,O*-Bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida).

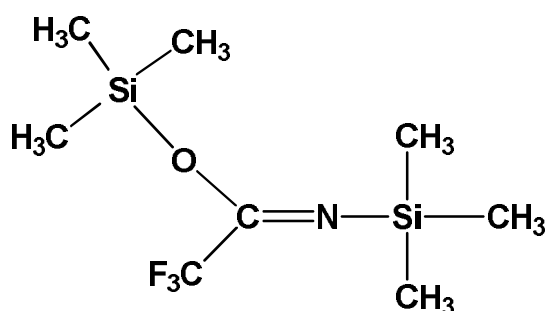


Figura 1.36: Estrutura química do reagente derivatizante BSTFA

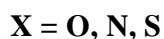
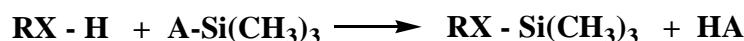


Figura 1.37: Reacção de derivatização com o reagente BSTFA

A confirmação da estrutura de um composto pode ser efectuada por comparação com o padrão desse composto, mas que raramente se encontram comercialmente disponíveis. Para ultrapassar este problema, é possível identificar os compostos desconhecidos por comparação entres os seus espectros de massa e os espectros de massa das bibliotecas espectrais do GC-MS (por exemplo, biblioteca NIST e Wiley).

Os espectrómetros de massa (MS) (Figura 1.38) são detectores altamente selectivos e sensíveis na quantificação e identificação de analitos. Na espectrometria de massa, as moléculas ionizadas e os seus iões fragmento são separados de acordo com a sua razão massa carga (m/z) em campos eléctricos e/ou magnéticos. Os processos de ionização comumente utilizados na espectrometria de massa associada à cromatografia gás-líquido para produzir iões são a ionização por impacto electrónico (EI)

e a ionização química (CI). A EI é um processo de ionização intenso, que produz cátions radicais M^+ e fragmentações abundantes originando espectros de massa com grande quantidade de informação estrutural. Na ionização química positiva, ocorre normalmente a formação do íon molecular protonado $[M+H]^+$ (íon quasi-molecular). Este processo de ionização é mais suave que o anterior originando uma fragmentação menos intensa [63]. A informação obtida por estes dois processos de ionização pode ser complementar.

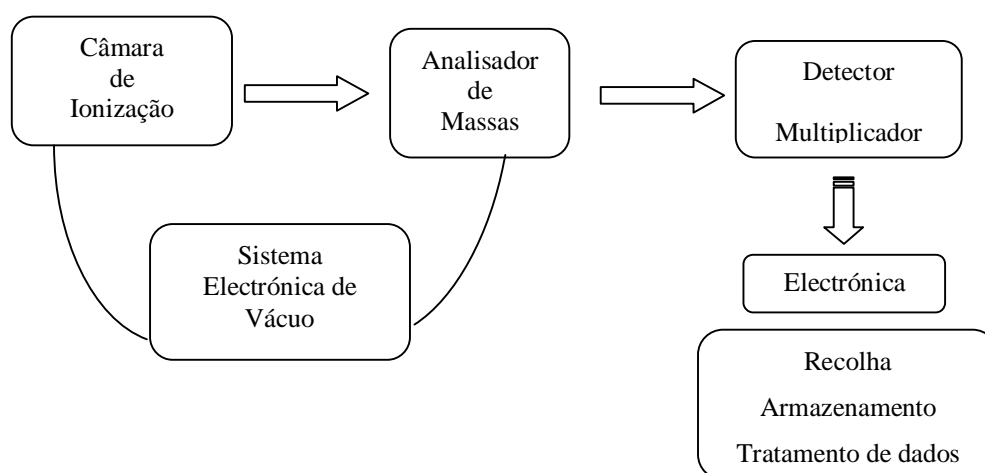


Figura 1.38: Esquema de funcionamento de um detector de massa

1.4.3 - NMR

A ressonância produz-se quando uma quantidade de energia electromagnética é igual à diferença de energias entre duas orientações do momento magnético nuclear. A absorção desta energia faz com que o momento magnético nuclear passe da orientação com energia mais baixa para a que tem energia mais alta.

Dado que os valores de energia variam de forma significativa com o retorno do núcleo, é possível obter-se informação sobre a estrutura do composto em estudo. A ressonância magnética nuclear, conhecida como espectroscopia NMR, tem grande aplicação nas análises químicas de produtos, em química orgânica e na medicina moderna.

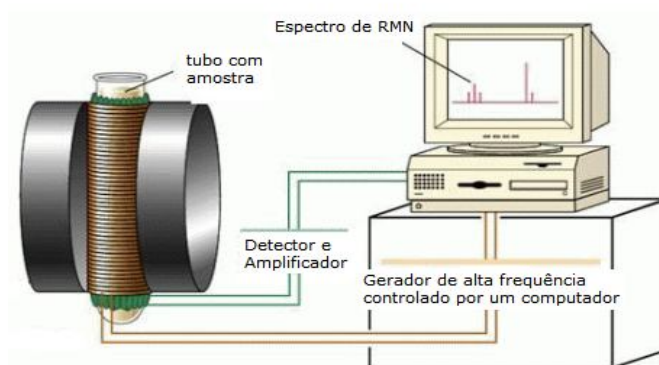


Figura 1.39: Aparelho de NMR
(adaptado de google.pt)

Trata-se de uma técnica não destrutiva, que permite a análise de compostos orgânicos e inorgânicos. Quando colocamos um composto que contém átomos de ^1H ou de ^{13}C num campo magnético muito forte, os núcleos podem absorver. A absorção desta radiação pelos núcleos desses elementos é quantificada e dá origem a um espectro característico. Todas as diferentes espécies de prótons têm diferentes ambientes electrónicos que determinam assim, o local exacto do espectro onde o próton absorve.

Assim podemos comparar o espectro obtido da amostra analisada com o espectro característico do composto alvo e concluir se se trata da mesma substância (Anexo 22).

É típico medir um espectro de NMR usando um composto de referência como padrão, tal como um composto de calibração interna. Para ^1H -NMR, um padrão interno mais comumente utilizado é o tetrametilsilano TMS, $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$. Este composto tem uma constante de blindagem muito elevada e a maioria dos compostos, têm constante de blindagem menor que o TMS. A diferença entre a constante de blindagem do TMS e a dos outros compostos é designada por *deslocamento químico* e é denominada δ .

2 - Materiais e Métodos

2.1 - Suplementos analisados

Escolheu-se dezanove suplementos alimentares à venda no mercado nacional. Estes suplementos foram obtidos em lojas de produtos naturais, ervanárias, health clubs e na internet. O critério da sua escolha baseou-se não só nas suas propriedades para reduzir o apetite, na capacidade de diminuir a sensação de fome, auxiliar na perda de peso, entre outros, como também na publicidade feita acerca de cada produto, onde pudemos encontrar vários slogans chamativos, como por exemplo: *“Pílula mágica de emagrecimento!”*; *“Dieta e exercícios não são necessários!”* e *“Derreta a sua gordura em 5 dias!”*.

A nossa escolha baseou-se também nos inúmeros estudos efectuados sobre este tema, que evidenciam a presença de substâncias ilícitas em suplementos alimentares:

- “Um em cada quatro suplementos utilizados por frequentadores de ginásios deu positivo no controlo de esteróides anabolizantes, não sendo declarado a presença deste no conteúdo do rótulo do produto. Este estudo foi feito pela Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo com 111 amostras apreendidas de produtos comercializados em academias. Cerca de 85% dos produtos analisados não trazem informações de procedência. Apenas 5,4% foram fabricados no país. Os suplementos irregulares são interditados pela Vigilância Sanitária de São Paulo e as notificações são enviadas às empresas, importadoras e Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária)” [67].
- “Em Julho de 2009, o FDA lançou um alerta sobre 75 produtos para perda de peso que contêm substâncias não declaradas no rótulo. Nas análises efectuadas, encontraram o estimulante sibutramina em doses três vezes superior ao máximo recomendado para uma dose diária” [68].
- “Foram examinados 22158 suplementos alimentares contendo substâncias anorécticas (anfetaminas), obtidas em ervanárias e em farmácias de manipulação. Os dados foram comparados com os de outras cidades do Brasil, obtendo-se uma visão nacional sobre o assunto. Com o estudo concluiu-se que as farmácias de manipulação dispensaram 85,4% dos suplementos, sendo 83,5% destes comprados por mulheres, sendo a relação entre consumidores femininos/masculinos de 7,1/1,0 no caso do mazindol (substância anorexígena inibidora de apetite) e de 10,3/1,0 para a anfepramona” [69].

- “Um estudo feito nos laboratório dos Estados Unidos com 634 suplementos alimentares de diferentes marcas (as mais usadas em todo mundo) mostrou que 14,8% deles eram “baptizados” com substâncias proibidas no mundo do desporto, sendo os anabolizantes, os esteróides e os inibidores de apetite os principais” [70].

Atribuiu-se uma designação própria a cada suplemento analisado (Figura 2.1).

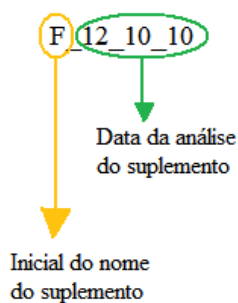


Figura 2.1: Designação de cada suplemento

Tabela 8: Classificação dos suplementos analisados com os respectivos preços (dose/embalagem)

| Produtos analisados | Complemento de treino | Outros | Redutor de apetite | Queimador de gorduras |
|---------------------|-----------------------|----------|--------------------|-----------------------|
| F_12_10_10 | 0,945€18,90€ | | | |
| SU_20_9_10 | | | 1€15,00€ | |
| E_25_10_10 | | | | 1,30€52,00€ |
| FF_25_10_10 | | | 0,79€26,17€ | |
| DB_25_10_10 | | | | 1,52€38,00€ |
| X_25_10_10 | | | | 1,68€67,00€ |
| SP_24_11_10 | | | 1,1€22,00€ | |
| B_24_11_10 | | | 3,25€32,50€ | |
| AP_24_11_10 | 10,39€51,95€ | | | |
| LN_22_11_10 | | | | 2,33€34,95€ |
| RB_22_11_10 | 1,49€14,90€ | | | |
| NB_22_11_10 | 0,68€22,99€ | | | |
| LB_24_11_10 | | | | 2,15€42,90€ |
| CF_24_11_10 | 0,44€21,90€ | | | |
| MS_24_11_10 | 0,92€45,90€ | | | |
| FPB_31_1_11 | | | | 20€100€ |
| FPR_31_1_11 | | | | 20€100€ |
| BM_9_12_10 | | 3,75€15€ | | |
| PU_24_11_10 | 0,53€17,50€ | | | |

2.2 - Preparação dos extractos das amostras

Para cada suplemento analisado:

- Em almofariz pulverizou-se cerca de 1/3 de comprimido;
- A amostra em pó foi transferida para um vial cónico, onde se adicionou 4 mL de clorofórmio, 4 mL de água (Milli-Q), 1 g de cloreto de sódio (Panreac) e um agitador magnético;
- Efectuou-se a extracção por ultra-sons durante 5 min da fase orgânica;
- Efectuou-se este procedimento três vezes;
- Parte da amostra foi evaporada à secra em fluxo de azoto e retomada em clorofórmio (Anexo 1).

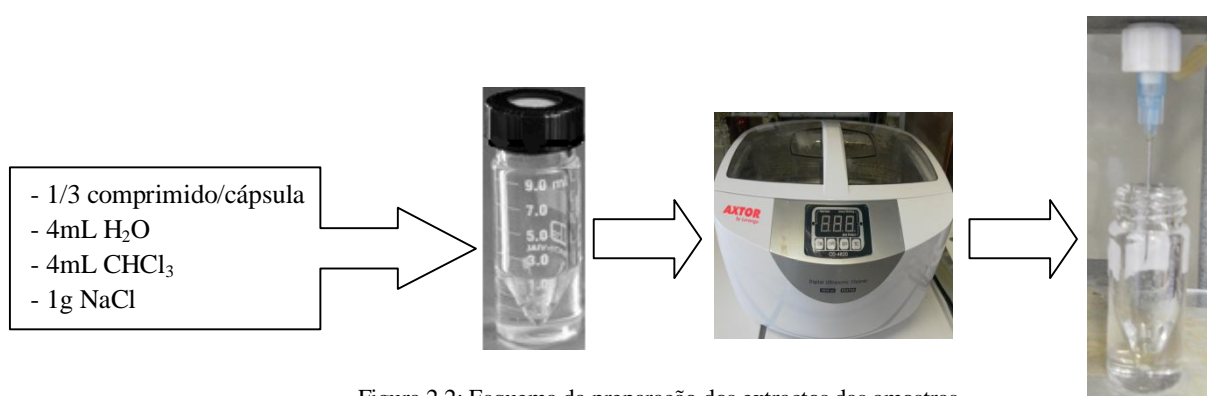


Figura 2.2: Esquema da preparação dos extractos das amostras

2.3 - Derivatização

As amostras foram derivatizadas com o reagente BSTFA com 1% de TMCS (Fluka analytical). Para a derivatização, 50 µL de cada solução, foram levados à secra sob um fluxo de azoto à temperatura ambiente. Para garantir que os resíduos a derivatizar estavam isentos de qualquer vestígio de água, foram colocados em excicador sob vácuo durante 15 min. Aos resíduos foram adicionados 30 µL de reagente de derivatização. A amostra foi posteriormente homogeneizada no agitador vortéx e aquecida num bloco térmico a 65°C durante 60 min, para complementar a derivatização. Procedeu-se de igual modo com os compostos padrão.

2.4 – Análises por GC-MS

As amostras concentradas e derivatizadas foram analisadas por um sistema de GC-MS, Agilent Technologies modelo 6850 Network GC, com um espectrômetro de massa de impacto electrónico modelo 5975 VL MSD (Agilent Technologies). A separação dos componentes das amostras foi obtida utilizando uma coluna capilar de sílica DB-5MS (30 m x 0,32 mm d.i.; 0,25 µm de espessura de filme; Agilent-J&W Scientific, Espanha). O hélio foi utilizado como gás de arraste (fluxo constante a 1,0 mL min⁻¹). O programa de temperatura de forno aplicado para a análise das amostras seguiu um perfil de 60 °C, aumentando até aos 180 °C, com uma rampa de 15 °C min⁻¹, seguindo-se uma rampa de 25 °C min⁻¹ até aos 310 °C, onde se mantém durante 9 min, resultando num tempo total de execução de 25 min. Os espectros de massa foram obtidos por impacto electrónico (EI⁺) a 70 eV, com varrimentos de m/z 50 a 500. A temperatura da interface foi de 280 °C. A aquisição dos dados foi efectuada usando o software MassLab 3.2.



Figura 2.3: Aparelho de GC-MS, utilizado neste trabalho

Esta técnica é um método simples, sensível, muito eficaz para separar componentes de misturas, sendo uma das ferramentas mais importantes em Química Forense, também é útil na análise, entre outros, de contaminantes do ar, álcool no sangue, óleos essenciais e produtos alimentícios.

2.5 – Análises por HPLC

No caso da amostra FPR_31_1_11houve a necessidade de a analisar por HPLC. Para esta análise foi utilizado um cromatógrafo Waters Alliance 2690 de bomba quaternária associado a um detector de fotodíodos (DAD – photodyode array detector, Waters 996). Numa primeira abordagem, a

amostra foi separada usando uma coluna analítica C18 (Kinetex 150 x 4,6 mm; 2,6 μm de tamanho de partícula). O volume de injeção foi de 30 μl e o tempo total de corrida foram 22 min. A fase móvel utilizada foi uma solução de MeOH:H₂O (70:30, v/v), acidificada a pH 3 com ácido fosfórico, a um fluxo de 1ml/min. Numa segunda abordagem, a amostra foi separada usando uma coluna semi-preparativa RP18 (Merck 250 x 4 mm; 5 μm de tamanho de partícula). O volume de injeção foi de 100 μl e o tempo total de corrida foram 30 min. A fase móvel utilizada foi uma solução de MeOH:H₂O (70:30, v/v) acidificada a pH 3 com ácido fosfórico, a um fluxo de 4 ml/min. O sistema HPLC-DAD foi controlado pelo software MassLynx v4.0.



Figura 2.4: Aparelho de HPLC utilizado neste trabalho

2.6 Análises por NMR

No caso da amostra BM_9_12_10 houve a necessidade de a analisar por NMR (Bruker Biospin ARX 400). O solvente usado foi o clorofórmio deuterado. É uma técnica analítica para o estudo estrutural de compostos orgânicos e organometálicos, que se baseia na transição entre os diversos níveis energéticos produzida pela absorção de energia de alta frequência (radiofrequência) que tem lugar quando um núcleo atômico com *spin* (momento angular intrínseco) não nulo é submetido a um campo magnético estacionário de intensidade própria.

3 – Resultados/Discussão

Das dezanove amostras analisadas, três vieram confirmar a presença de substâncias ilícitas (efedrina e mefedrona). A sua identificação estrutural foi realizada através da análise dos respectivos espectros de massa, com base nas bibliotecas espectrais do equipamento (apenas se considerou compostos com um grau de ajuste superior a 80%) e na comparação do perfil cromatográfico com padrões puros, coadjuvada com o traçado de espectros de $^1\text{H-NMR}$.

Tabela 9: Constituição dos suplementos analisados

| Produtos analisados | Ácidos gordos | Aminoácidos | Substâncias ilícitas | Estimulantes | Açúcares | Outros |
|---------------------|---------------|-------------|----------------------|--------------|----------|--------|
| F_12_10_10 | | | | | | |
| SU_20_9_10 | | | | | | |
| E_25_10_10 | | | | | | |
| FF_25_10_10 | | | | | | |
| DB_25_10_10 | | | | | | |
| X_25_10_10 | | | | | | |
| SP_24_11_10 | | | | | | |
| B_24_11_10 | | | | | | |
| AP_24_11_10 | | | | | | |
| LN_22_11_10 | | | | | | |
| RB_22_11_10 | | | | | | |
| NB_22_11_10 | | | | | | |
| LB_24_11_10 | | | | | | |
| CF_24_11_10 | | | | | | |
| MS_24_11_10 | | | | | | |
| FPB_31_1_11 | | | | | | |
| FPR_31_1_11 | | | | | | |
| BM_9_12_10 | | | | | | |
| PU_24_11_10 | | | | | | |

Com base nos resultados obtidos (Tabela 9), além de se verificar a presença de substâncias ilícitas em três dos dezanove suplementos analisados, verificou-se ainda algumas inconformidades da composição descrita no rótulo, como acontece na amostra DB_25_10_10, pois segundo a descrição apresentada no rótulo (Figura 3.1), seria espectável a presença de substâncias ilícitas. O mesmo

acontece na amostra E_25_10_10 (Figura 3.2), uma vez que a análise feita veio confirmar a presença de substâncias ilícitas, o que segundo a descrição apresentada no rótulo não seria espectável.

| Supplement Facts | | |
|--|--------|----------------------------|
| Serving Size: 2 Capsules | | Servings Per Container: 50 |
| Amount per 2 Capsules: | | % DV* |
| Vitamin B5 (Pantothenic Acid) | 40 mg | 400% |
| Chromium (as polynicotinate) | 40 mcg | 33% |
| Ephedrina™ (from herbal extracts) | 200 mg | ** |
| Matrix of <i>Salvia Sclarea</i> extract infused with Proprietary Catechins & Epigallocatechin Gallates | | |
| Guarana Extract | 910 mg | ** |
| Caffeine Alkaloids (from guarana extract and caffeine citrate) | 330 mg | ** |
| Yerba Mate Extract 4:1 | 130 mg | ** |
| Citrimax™ (Garcinia Cambogia-Hydroxycitrate) Extract | 100 mg | ** |
| L-Carnitine | 100 mg | ** |
| L-Tyrosine | 100 mg | ** |
| White Willow Bark | 75 mg | ** |
| Ginger Root | 75 mg | ** |
| Bladderwrack | 50 mg | ** |
| Cayenne | 50 mg | ** |
| Siberian Ginseng (standardized for .8% eleutherosides) | 50 mg | ** |
| Yohimbe (standardized for 3% yohimbine) | 50 mg | ** |
| Zytrix™ (Proprietary Enzyme Blend) | 20 mg | ** |
| Bioperine® | 5 mg | ** |

* Percent Daily Value (DV) ** Daily Value not established

Figura 3.1: Rótulo da amostra DB_25_10_10

Composição (por 4 cápsulas):

| | |
|--|-------|
| Tirosina | 500mg |
| Cissus quadrangularis | 350mg |
| Irvingia gabonensis | 450mg |
| Cafeína | 400mg |
| Coleus forskohlii (10% Forskolina) | 270mg |
| Fenilalanina | 100mg |
| Extracto de Chá Verde (80% Polifenóis) | 300mg |
| Hordenina | 30mg |
| Zinco | 30mg |
| Selénio | 200µg |
| Crómio | 160µg |
| Sinefrina | 80mg |

Figura 3.2: Rótulo da amostra E_25_10_10 [72]

3.1 – Análise por GC-MS

- Amostra F_12_10_10

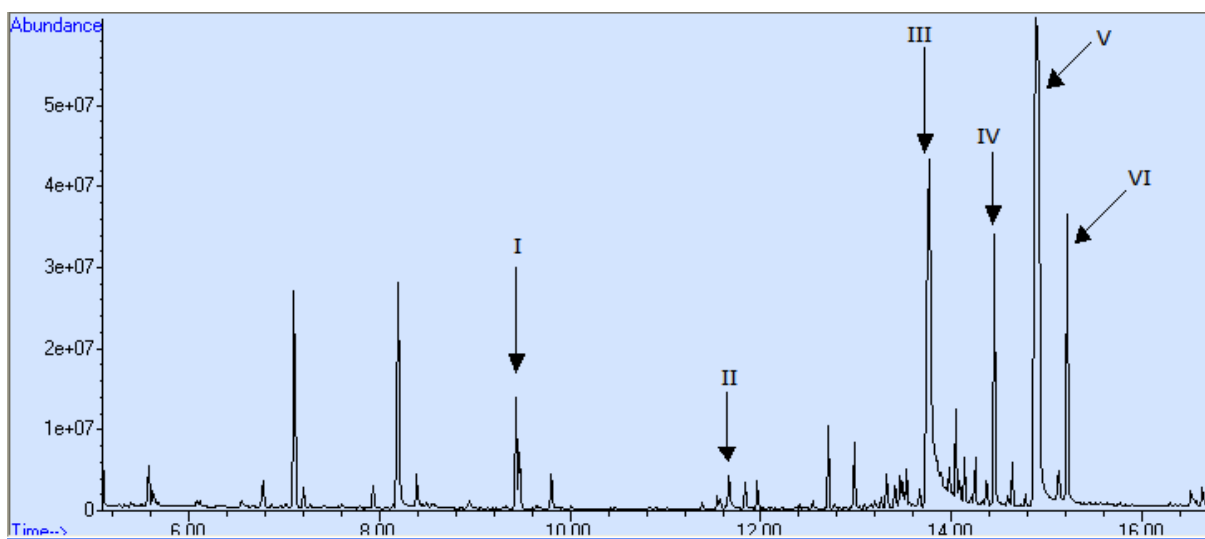
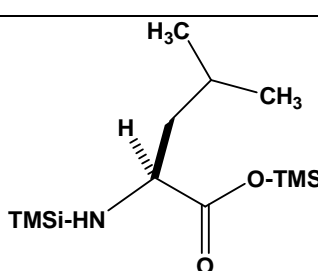
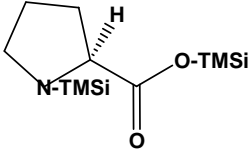
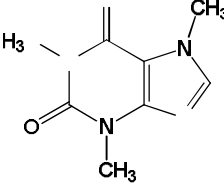

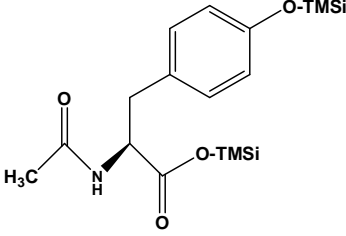



Figura 3.3: Cromatograma da amostra F_12_10_10 derivatizada

No cromatograma da amostra F_12_10_10 na versão derivatizada (Figura 3.3) considerou-se o aparecimento de seis compostos (I a VI), pois apenas se considerou compostos com um grau de ajuste superior a 80% (Tabela 10). Destes, nenhum é considerado substância ilícita, sendo estes, ácidos gordos (IV e VI), aminoácidos (I, II e V) e estimulantes (III). A confirmação dos picos dos compostos considerados foi efectuada não só pela análise dos seus espectros de massa (Anexo 3), com base nas bibliotecas espectrais do equipamento e na comparação do perfil cromatográfico com padrões puros mas também pela verificação da existência dos fragmentos dos compostos alvo (substâncias ilícitas), abrindo janelas espectrais m/z .

Tabela 10: Compostos obtidos da amostra F_12_10_10

| Pico | T _r (min) | Estrutura Molecular Nome IUPAC | Peso Molecular (g/mol) | m/z |
|------|-------------------------|---|------------------------------|------------------------|
| I | 9,434 |  <p>Ácido (<i>S</i>)-2-amino-4-metilpentanóico (TMS)</p> | 273 | 158 (100%), 147,102 |

| | | | | |
|-----|--------|---|--------|----------------------------|
| II | 11,664 |  <p>Ácido pirrolidina-2-carboxílico (TMS)</p> | 273 | 156 (100%), 147, 45 |
| III | 13,770 |  <p>1,3,7-trimetilxantina</p> | 194,19 | 194 (100%), 109, 67, 82 |
| IV | 14,446 |  <p>Ácido hexadecanóico (TMS)</p> | 328 | 117 (100%), 132, 145 |
| V | 14,887 |  <p>Ácido (<i>S</i>)-2-acetamido-3-(4-hidroxifenil)propanóico (TMS)</p> | 367 | 179 (100%), 308, 293 |
| VI | 15,213 |  <p>Ácido octadecanóico (TMS)</p> | 356 | 117 (100%), 341, 132 |

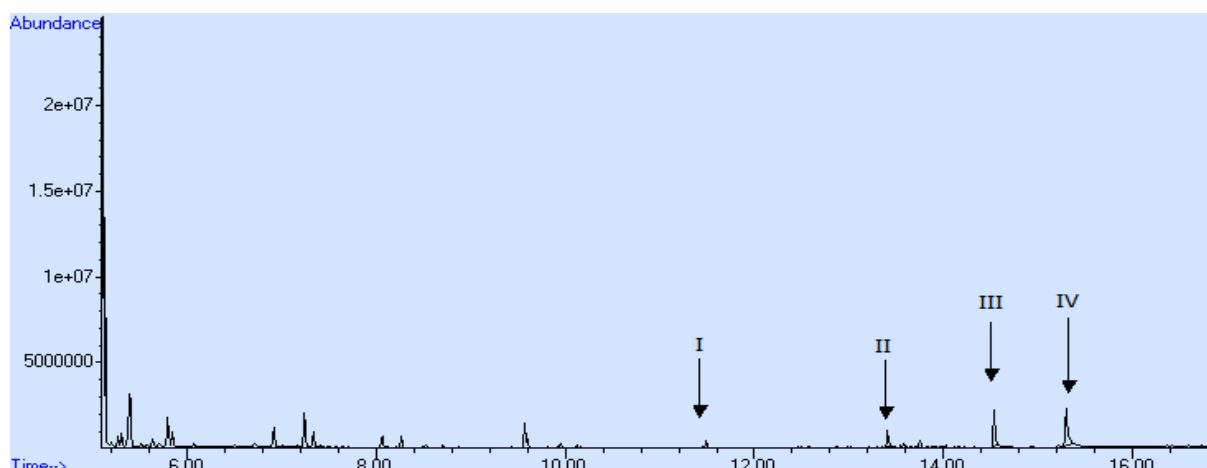
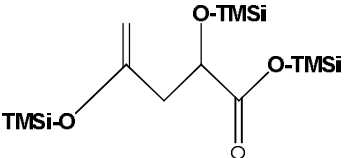
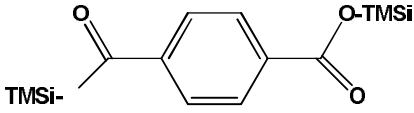
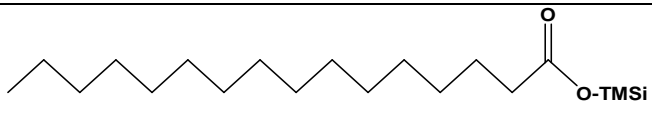

- Amostra SU_20_9_10


Figura 3.4: Cromatograma da amostra SU_20_9_10 derivatizada

No cromatograma da amostra SU_20_9_10 na versão derivatizada (Figura 3.4) considerou-se o aparecimento de quatro compostos (I a IV), pois apenas se considerou compostos com um grau de ajuste superior a 80% (Tabela 11). Destes, nenhum é considerado substância ilícita, sendo os restantes ácidos gordos (II, III e IV) e aditivos alimentares (I). A confirmação dos picos dos compostos considerados foi efectuada não só pela análise dos seus espectros de massa (Anexo 4), com base nas bibliotecas espectrais do equipamento e na comparação do perfil cromatográfico com padrões puros, mas também pela verificação da existência dos fragmentos dos compostos alvo (substâncias ilícitas), abrindo janelas espectrais m/z .

Tabela 11: Compostos obtidos da amostra SU_20_9_10

| Pico | T _r (min) | Estrutura Molecular Nome IUPAC | Peso Molecular (g/mol) | m/z |
|------|-------------------------|--|---------------------------|-------------------------|
| I | 11,489 |  Ácido hidroxibutanodióico (TMS) | 350 | 147 (100%), 233, 245 |
| II | 13,412 |  Ácido 1,4-benzenodicarboxílico (TMS) | 310 | 296 (100%), 221, 251 |

| | | | | |
|-----|--------|---|-----|-------------------------|
| III | 14,531 |  Ácido hexadecanóico (TMS) | 328 | 117 (100%), 132, 145 |
| IV | 15,295 |  Ácido octadecanóico (TMS) | 356 | 341 (100%), 117, 132 |

- Amostra E_25_10_10

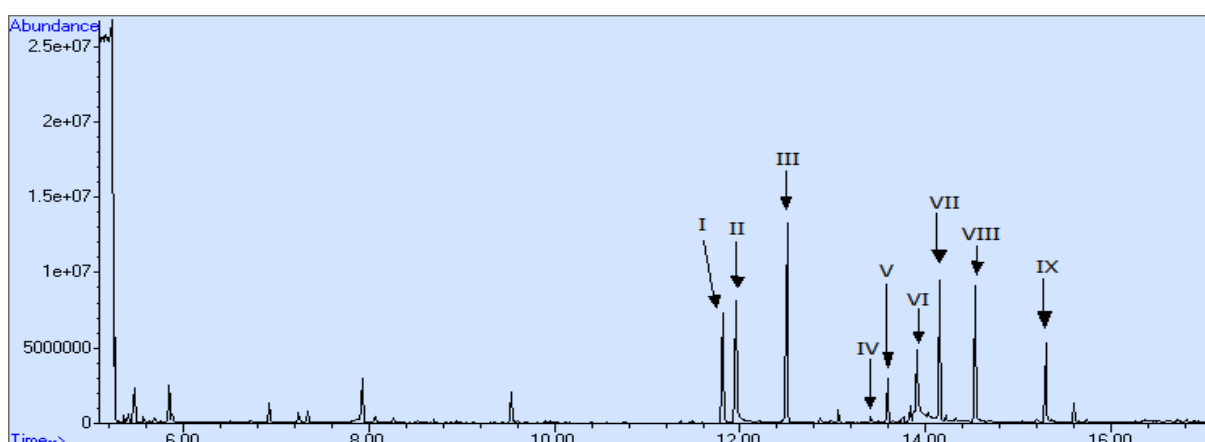


Figura 3.5: Cromatograma da amostra E_25_10_10 derivatizada

No cromatograma da amostra E_25_10_10 na versão derivatizada (Figura 3.5) considerou-se o aparecimento de nove compostos (I a IX), pois apenas se considerou compostos com um grau de ajuste superior a 80% (Tabela 12). Destes, apenas um é considerado substância ilícita (I), sendo os restantes, ácidos gordos (IV, V, VIII e IX) e aminoácidos (II, III, VI e VII).

A confirmação do pico do composto I e dos restantes compostos foi efectuada não só pela análise dos seus espectros de massa (Figura 3.6 e Anexo 5) com base nas bibliotecas espectrais do equipamento e na comparação do perfil cromatográfico com padrões puros, mas também pela verificação da existência dos fragmentos dos compostos alvo (substâncias ilícitas), abrindo janelas espectrais m/z .

O espectro da efedrina apresenta um pico base correspondente m/z 58,1 que corresponde à perda do grupo *N*-metiletanamina $[M-C_2H_5NHCH_3]^+$ e vários fragmentos de menor intensidade.

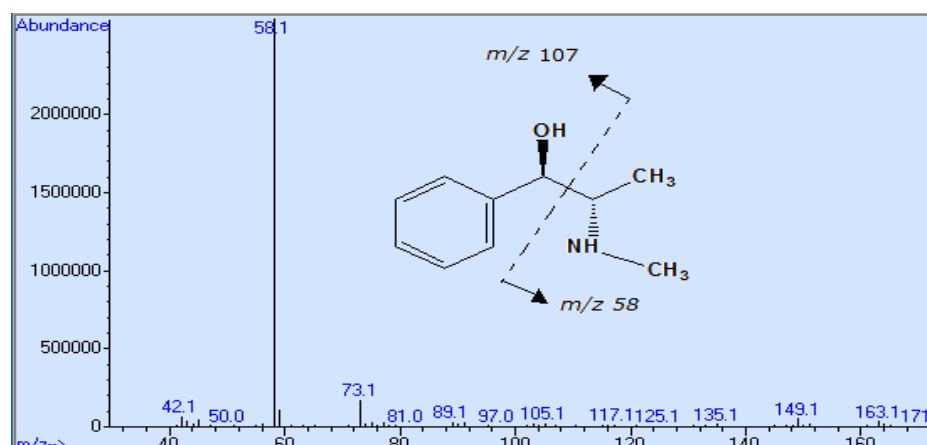
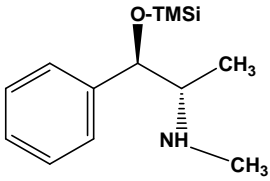
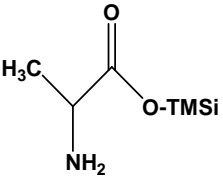
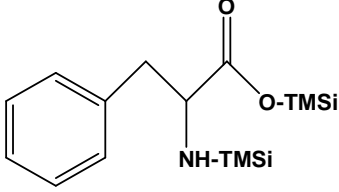
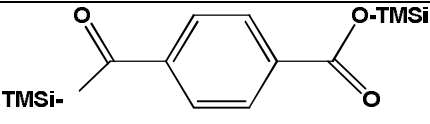
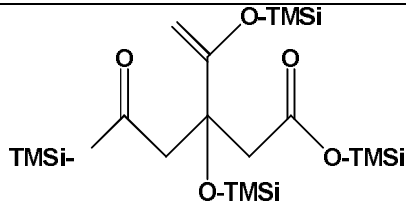
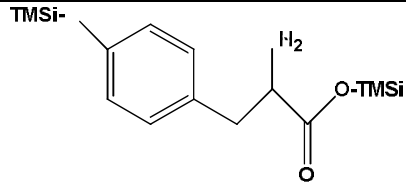
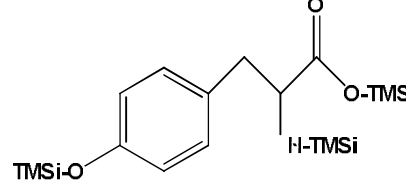
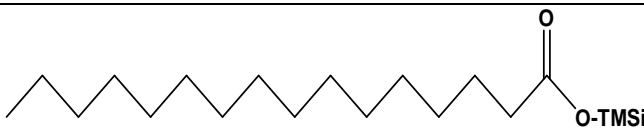
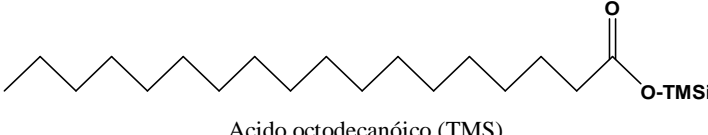

 Figura 3.6: Espectro de massa de IE da amostra E_25_10_10 correspondente do pico $t_r=11,725$ min

Tabela 12: Compostos obtidos da amostra E_25_10_10

| Pico | T_r (min) | Estrutura Molecular Nome IUPAC | Peso Molecular (g/mol) | m/z |
|------|----------------|---|------------------------------|-------------------------|
| I | 11,812 |  2-(metilamino)-1-fenilpropan-1-ol (TMS) | 237 | 58 (100%), 77, 30 |
| II | 11,956 |  Ácido 2-amino-propanoico (TMS) | 161 | 120 (100%), 146, 130 |
| III | 12,505 |  Ácido 2-amino-3-fenil-propanoico (TMS) | 309 | 218 (100%), 192, 147 |
| IV | 13,411 |  Ácido 1,4-benzenodicarboxílico (TMS) | 310 | 295 (100%), 221, 103 |

| | | | | |
|------|--------|--|-----|-------------------------|
| V | 13,589 |  <p>Ácido 2-hidroxi-1,2,3-propanoicarbóxico (TMS)</p> | 480 | 273 (100%), 147, 363 |
| VI | 13,906 |  <p>Ácido 2-amino-3-(4-hidroxifenil)propanóico (TMS)</p> | 325 | 179 (100%), 194, 208 |
| VII | 14,152 |  <p>Ácido 2-amino-3-(4-hidroxifenil)-propanóico (TMS)</p> | 397 | 218 (100%), 280, 179 |
| VIII | 14,530 |  <p>Ácido hexadecanóico (TMS)</p> | 328 | 313 (100%), 117, 132 |
| IX | 15,291 |  <p>Acido octodecanóico (TMS)</p> | 356 | 341 (100%), 117, 132 |

- Amostra FF_25_10_10

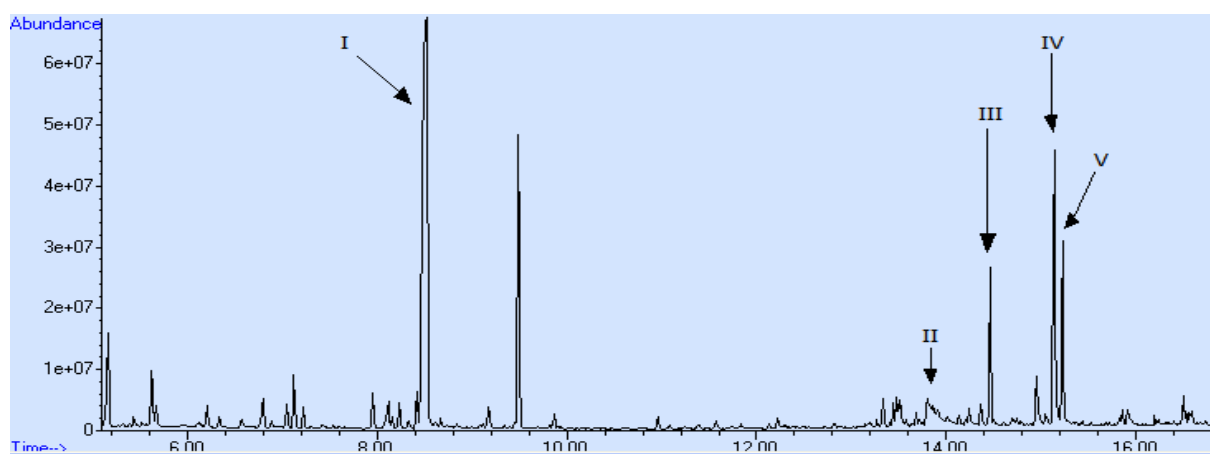
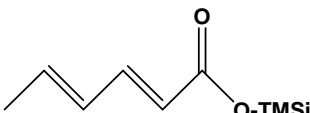
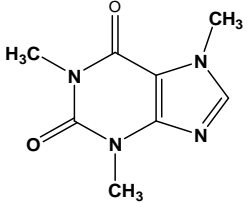

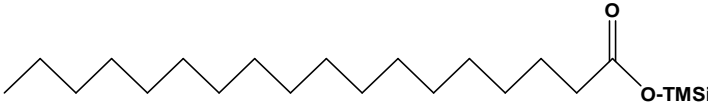
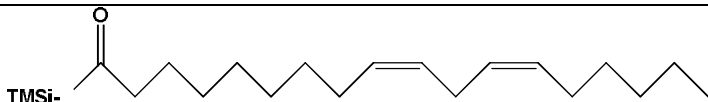


Figura 3.7: Cromatograma da amostra FF_25_10_10 derivatizada

No cromatograma da amostra FF_25_10_10 na versão derivatizada (Figura 3.7) considerou-se o aparecimento de cinco compostos (I a V), pois apenas se considerou compostos com um grau de ajuste superior a 80% (Tabela 13). Destes, nenhum é considerado substância ilícita, sendo os restantes ácidos gordos (I, III, IV e V) e estimulantes (II). A confirmação dos picos dos compostos considerados foi efectuada não só pela análise dos seus espectros de massa (Anexo 6), com base nas bibliotecas espectrais do equipamento e na comparação do perfil cromatográfico com padrões puros, mas também pela verificação da existência dos fragmentos dos compostos alvo (substâncias ilícitas), abrindo janelas espectrais m/z .

Tabela 13: Compostos obtidos da amostra FF_25_10_10

| Pico | T _r (min) | Estrutura Molecular Nome IUPAC | Peso Molecular (g/mol) | m/z |
|------|-------------------------|---|------------------------------|-------------------------|
| I | 8,517 |  Ácido 2,4-hexadienóico (TMS) | 184 | 169 (100%), 95, 125 |
| II | 13,801 |  1,3,7-trimetilxantina | 194,19 | 194 (100%), 109, 55 |
| III | 14,459 |  Ácido hexadecanóico (TMS) | 328 | 313 (100%), 117, 132 |
| IV | 14,947 |  Ácido octadecanóico (TMS) | 356 | 341 (100%), 117, 132 |
| V | 15,133 |  Ácido 9,11-octadecanodioico (TMS) | 352 | 337 (100%), 129, 117 |

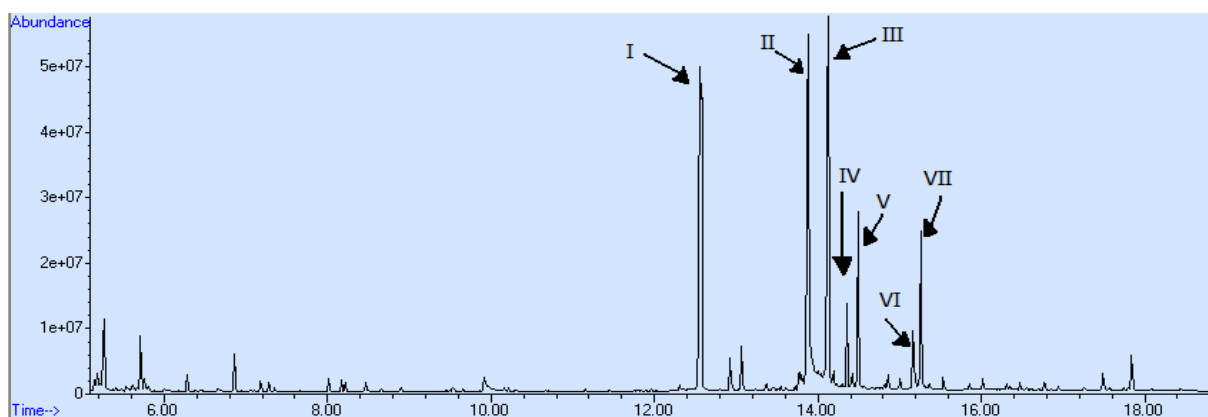
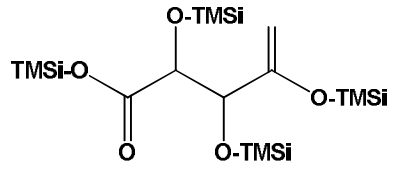
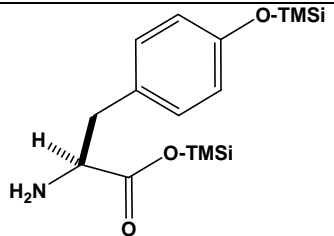
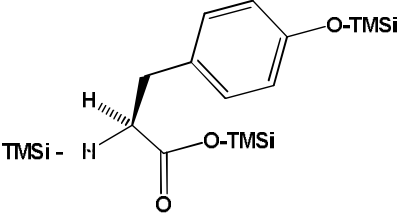
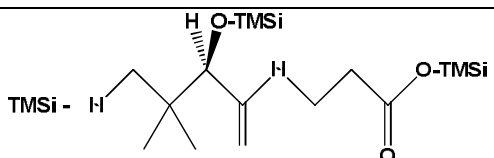

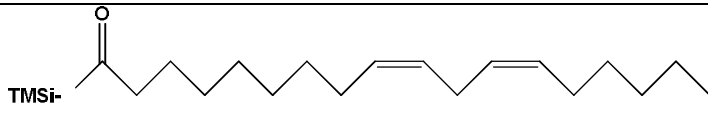
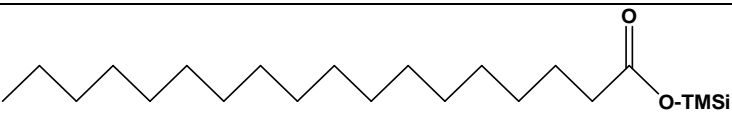
- Amostra DB_25_10_10


Figura 3.8: Cromatograma da amostra DB_25_10_10 derivatizada

No cromatograma da amostra DB_25_10_10 na versão derivatizada (Figura 3.8) considerou-se o aparecimento de sete compostos (I a VII), pois apenas se considerou compostos com um grau de ajuste superior a 80% (Tabela 14). Destes, nenhum é considerado substância ilícita, sendo os restantes ácidos gordos (I, IV, V, VI e VII) e aminoácidos (II e III). A confirmação dos picos dos compostos considerados foi efectuada não só pela análise dos seus espectros de massa (Anexo 7), com base nas bibliotecas espectrais do equipamento e na comparação do perfil cromatográfico com padrões puros, mas também pela verificação da existência dos fragmentos dos compostos alvo (substâncias ilícitas), abrindo janelas espectrais m/z .

Tabela 14: Compostos obtidos da amostra DB_25_10_10

| Pico | T _r (min) | Estrutura Molecular Nome IUPAC | Peso Molecular (g/mol) | m/z |
|------|-------------------------|--|------------------------------|-------------------------|
| I | 12,558 |  Ácido 2,3-dihidroxi-butanodióico (TMS) | 438 | 147 (100%), 292, 219 |
| II | 13,881 |  Ácido (<i>R</i>)-2-amino-3-(4-hidroxfenil)-propanóico (TMS) | 325 | 179 (100%), 208, 146 |

| | | | | |
|-----|--------|--|-----|-------------------------|
| III | 14,129 |  <p>Ácido (<i>R</i>)-2-amino-3-(4-hidroxifenil)-propanóico (TMS)</p> | 397 | 218 (100%), 280, 179 |
| IV | 14,358 |  <p>Ácido 3-[(2,4-dihidroxi-3,3-dimetilbutanoil)amino]propanóico (TMS)</p> | 435 | 291 (100%), 103, 117 |
| V | 14,494 |  <p>Ácido hexadecanóico (TMS)</p> | 328 | 117 (100%), 313, 132 |
| VI | 15,160 |  <p>Ácido 9,11-octadecanodióico (TMS)</p> | 352 | 117 (100%), 129, 95 |
| VII | 15,257 |  <p>Ácido octadecanóico (TMS)</p> | 356 | 117 (100%), 341, 132 |

- Amostra X_25_10_10

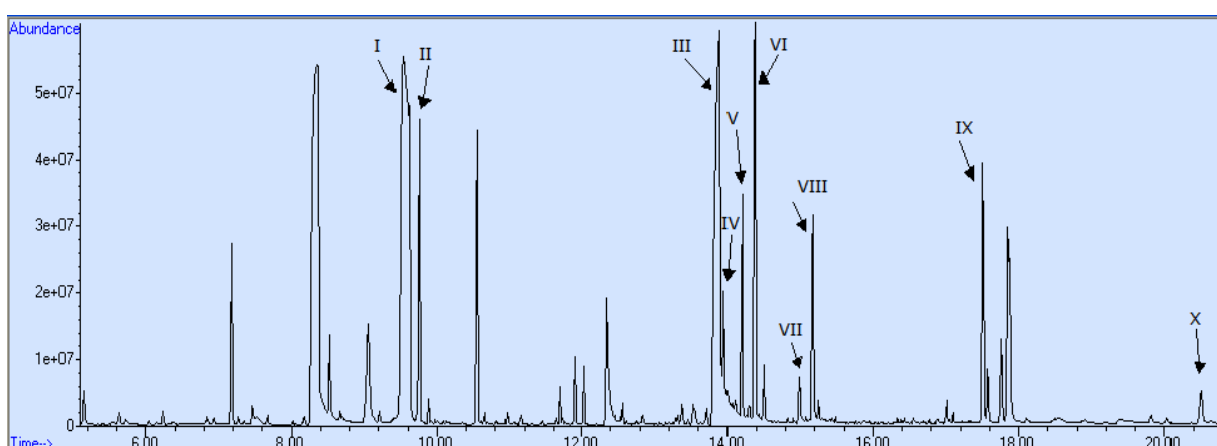
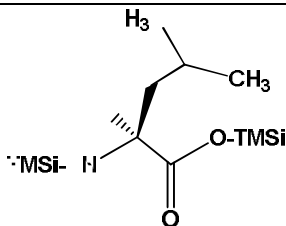
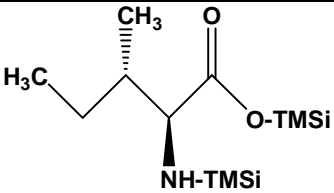
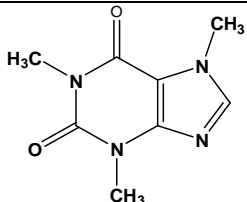
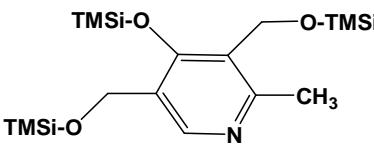
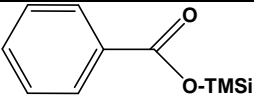
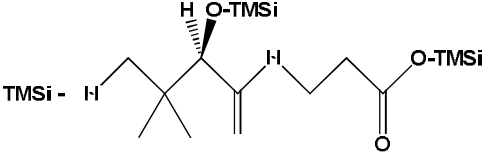
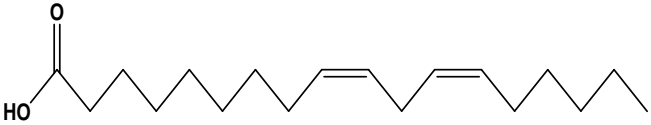
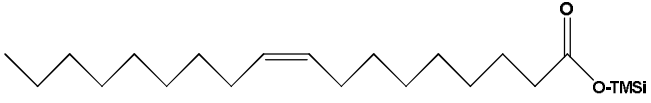
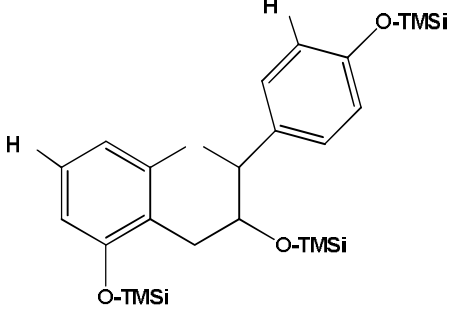
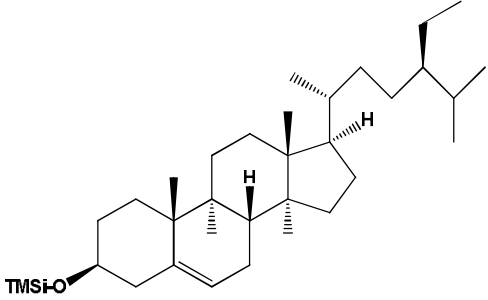


Figura 3.9: Cromatograma da amostra X_25_10_10 derivatizada

No cromatograma da amostra X_25_10_10 na versão derivatizada (Figura 3.9) considerou-se o aparecimento de dez compostos (I a X), pois apenas se considerou compostos com um grau de ajuste superior a 80% (Tabela 15). Destes, nenhum é considerado substância ilícita, sendo os restantes ácidos gordos (VII e VIII), aminoácidos (I e II), vitaminas (V e VI), estimulantes (III), antioxidantes (IX) e esteróides (X). A confirmação dos picos dos compostos considerados foi efectuada não só pela análise dos seus espectros de massa (Anexo 8), com base nas bibliotecas espectrais do equipamento e na comparação do perfil cromatográfico com padrões puros, mas também pela verificação da existência dos fragmentos dos compostos alvo (substâncias ilícitas), abrindo janelas espectrais m/z .

Tabela 15: Compostos obtidos da amostra X_25_10_10

| Pico | T _r (min) | Estrutura Molecular Nome IUPAC | Peso Molecular (g/mol) | m/z |
|------|-------------------------|---|------------------------------|-------------------------|
| I | 9,537 |  (S) - Ácido 2-amino-4-metilpentanoico (TMS) | 275 | 158 (100%), 147, 102 |
| II | 9,755 |  Ácido (2S,3S)-2-amino-3-metilpentanoico (TMS) | 275 | 158 (100%), 218, 147 |
| III | 13,891 |  1,3,7-trimetilxantina | 194,19 | 194 (100%), 109, 67 |
| IV | 13,947 |  4,5-Bis(hidroximetil)- 2-metilpiridina- 3-ol (TMS) | 385 | 281 (100%), 194, 295 |
| V | 14,195 |  Ácido benzóico (TMS) | 194 | 179 (100%), 147, 194 |

| | | | | |
|------|--------|--|-----|-------------------------|
| VI | 14,373 |  <p>Ácido 3-[(2,4-dihidroxi-3,3-dimetilbutanoil)amino]propanóico (TMS)</p> | 435 | 291 (100%), 103, 117 |
| VII | 14,992 |  <p>Ácido <i>cis,cis</i>-9,12-octadecadienóico</p> | 308 | 55 (100%), 67, 81 |
| VIII | 15,175 |  <p>Ácido 9-octadecenóico (TMS)</p> | 354 | 117 (100%), 129, 339 |
| IX | 17,504 |  <p>3,4-dihidro-2-(3,4-dihidroifenil)-2-cromeno-3,5,7-triol (TMS)</p> | 506 | 363 (100%), 355, 267 |
| X | 20,508 |  <p>17-(5-etil-6-metilheptano-2-il)-10,13-dimetil-2,3,4,7,8,9,11, 12,14,15,16,17-dodecahidro-<i>H</i>-1-ciclopenta[<i>a</i>]fenantren-3-ol (TMS)</p> | 486 | 129 (100%), 357, 396 |

- Amostra SP_24_11_10

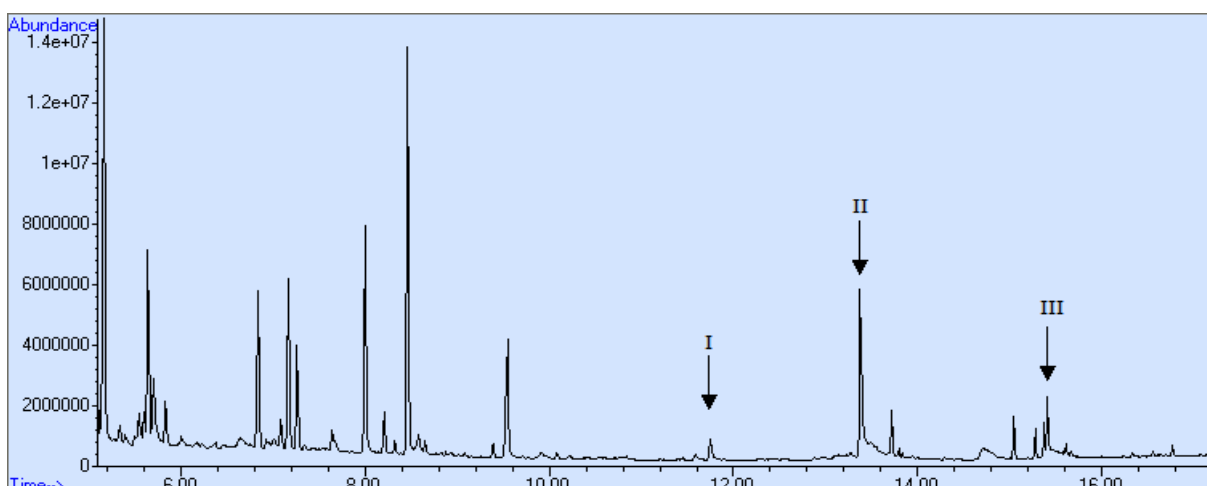
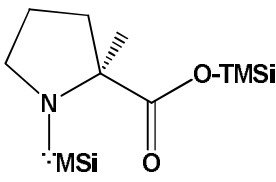
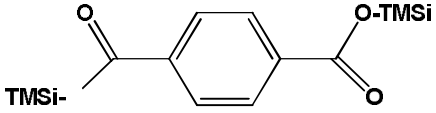
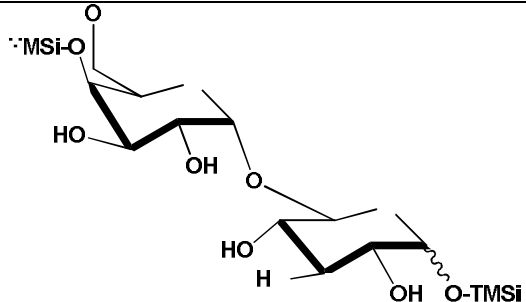


Figura 3.10: Cromatograma da amostra SP_24_11_10 derivatizada

No cromatograma da amostra SP_24_11_10 na versão derivatizada (Figura 3.10) considerou-se o aparecimento de três compostos (I a III), pois apenas se considerou compostos com um grau de ajuste superior a 80% (Tabela 16). Destes, nenhum é considerado substância ilícita, sendo os restantes ácidos gordos (II), aminoácidos (I) e açúcares (III). A confirmação dos picos dos compostos considerados foi efectuada não só pela análise dos seus espectros de massa (Anexo 9), com base nas bibliotecas espectrais do equipamento e na comparação do perfil cromatográfico com padrões puros, mas também pela verificação da existência dos fragmentos dos compostos alvo (substâncias ilícitas), abrindo janelas espectrais m/z .

Tabela 16: Compostos obtidos da amostra SP_24_11_10

| Pico | T_r (min) | Estrutura Molecular Nome IUPAC | Peso Molecular (g/mol) | m/z |
|------|-------------|--|---------------------------|-------------------------|
| I | 11,745 |  Ácido pirrolidina-2-carboxílico (TMS) | 273 | 156 (100%), 230, 258 |
| II | 13,377 |  Ácido 1,4-benzoldicarboxílico (TMS) | 310 | 296 (100%), 221, 103 |

| | | | | |
|-----|--------|---|-----|-------------------------|
| III | 15,410 |  <p data-bbox="510 504 1101 582"><i>(2R,3R,4S,5S,6R)</i>-6-[[<i>(2S,3R,4S,5R,6R)</i>-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)oxan-2-il]oximetil]oxano-2,3,4,5-tetrol (TMS)</p> | 486 | 204 (100%), 103, 147 |
|-----|--------|---|-----|-------------------------|

- Amostra B_24_11_10

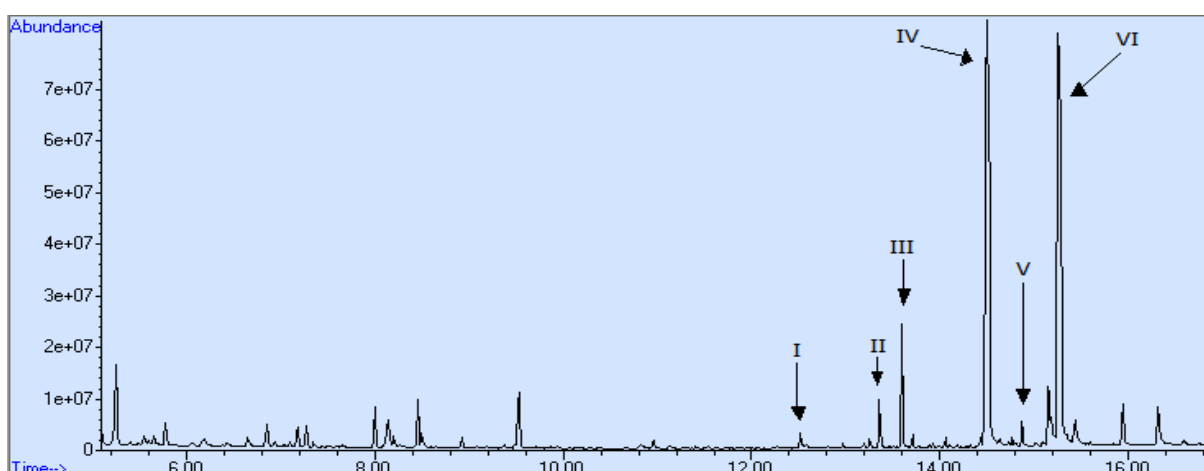
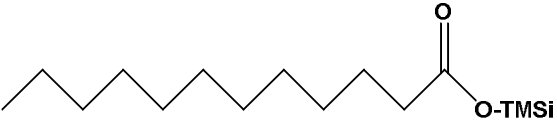
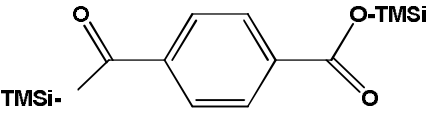
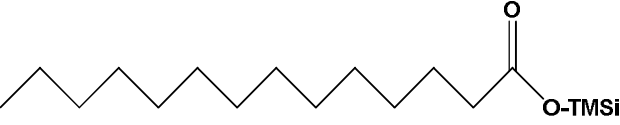
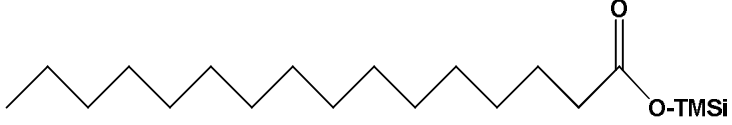
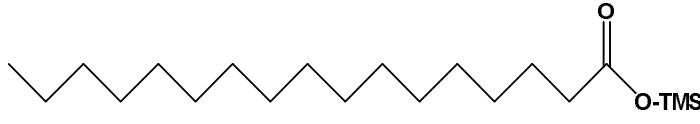



Figura 3.11: Cromatograma da amostra B_24_11_10 derivatizada

No cromatograma da amostra B_24_11_10 na versão derivatizada (Figura 3.11) considerou-se o aparecimento de seis compostos (I a VI), pois apenas se considerou compostos com um grau de ajuste superior a 80% (Tabela 17). Destes, nenhum é considerado substância ilícita, sendo todos os compostos ácidos gordos (I a VI). A confirmação dos picos dos compostos considerados foi efectuada não só pela análise dos seus espectros de massa (Anexo 10), com base nas bibliotecas espectrais do equipamento e na comparação do perfil cromatográfico com padrões puros, mas também pela verificação da existência dos fragmentos dos compostos alvo (substâncias ilícitas), abrindo janelas espectrais *m/z*.

Tabela 17: Compostos obtidos da amostra B_24_11_10

| Pico | T _r (min) | Estrutura Molecular Nome IUPAC | Peso Molecular (g/mol) | m/z |
|------|-------------------------|--|------------------------------|-------------------------|
| I | 12,519 |  Ácido dodecanóico (TMS) | 272 | 117 (100%), 257, 129 |
| II | 13,360 |  Ácido 1,4-benzenodicarboxílico (TMS) | 310 | 295 (100%), 221, 103 |
| III | 13,596 |  Ácido tetradecanóico (TMS) | 300 | 117 (100%), 285, 129 |
| IV | 14,493 |  Ácido hexadecanóico (TMS) | 328 | 117 (100%), 313, 132 |
| V | 14,873 |  Ácido heptadecanóico (TMS) | 342 | 117 (100%), 327, 132 |
| VI | 15,257 |  Ácido octadecanóico (TMS) | 356 | 117 (100%), 341, 132 |

- Amostra AP_24_11_10

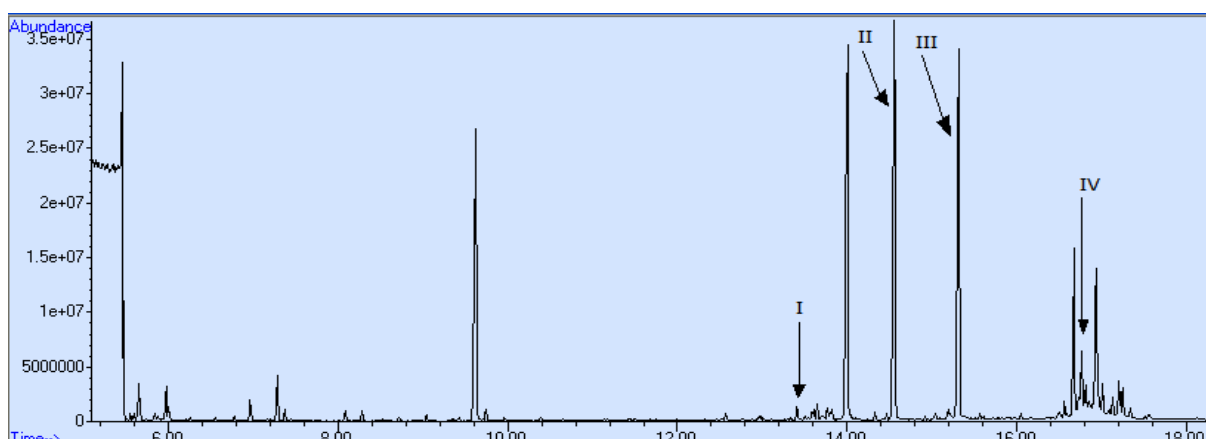
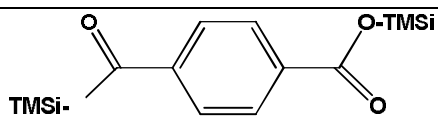
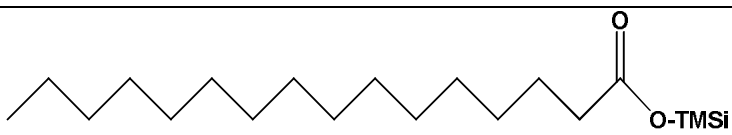
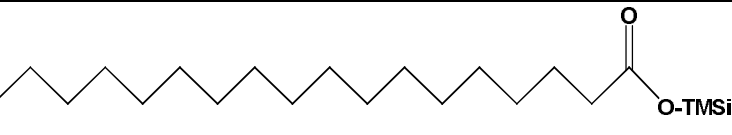
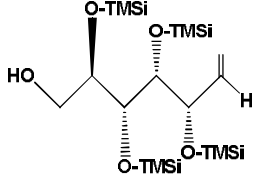


Figura 3.12: Cromatograma da amostra AP_24_11_10 derivatizada

No cromatograma da amostra AP_24_11_10 na versão derivatizada (Figura 3.12) considerou-se o aparecimento de quatro compostos (I a IV), pois apenas se considerou compostos com um grau de ajuste superior a 80% (Tabela 18). Destes, nenhum é considerado substância ilícita, sendo os restantes ácidos gordos (I a III) e açúcares (IV). A confirmação dos picos dos compostos considerados foi efectuada não só pela análise dos seus espectros de massa (Anexo 11), com base nas bibliotecas espectrais do equipamento e na comparação do perfil cromatográfico com padrões puros, mas também pela verificação da existência dos fragmentos dos compostos alvo (substâncias ilícitas), abrindo janelas espectrais m/z .

Tabela 18: Compostos obtidos da amostra AP_24_11_10

| Pico | T _r (min) | Estrutura Molecular Nome IUPAC | Peso Molecular (g/mol) | m/z |
|------|-------------------------|---|------------------------------|-------------------------|
| I | 13,410 |  Ácido 1,4-benzoldicarboxílico (TMS) | 310 | 296 (100%), 221, 103 |
| II | 14,556 |  Ácido hexadecanóico (TMS) | 328 | 313 (100%), 117, 132 |
| III | 15,315 |  Ácido octadecanóico (TMS) | 356 | 341 (100%), 117, 132 |

| | | | | |
|----|--------|---|-----|-------------------------|
| IV | 16,809 |  d -glucose (TMS) | 468 | 204 (100%), 217, 191 |
|----|--------|---|-----|-------------------------|

- Amostra LN_22_11_10

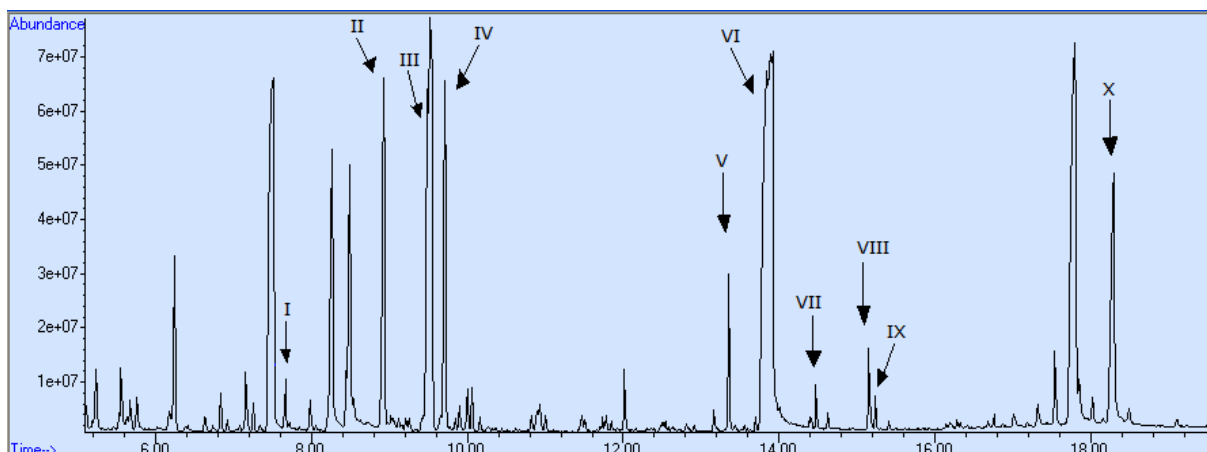
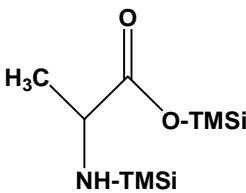
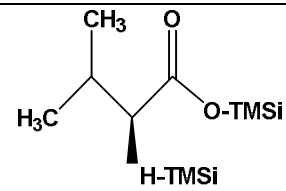
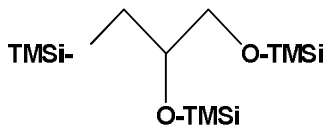
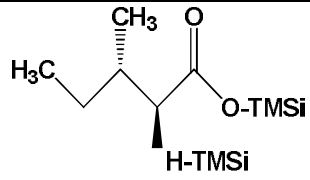
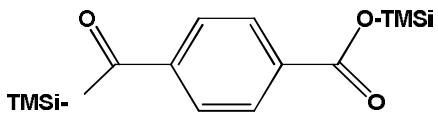
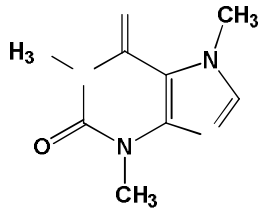
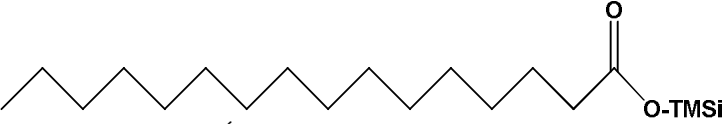
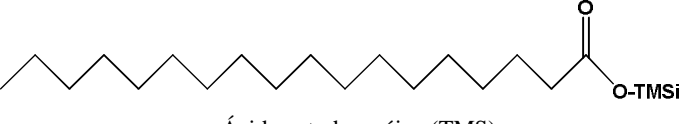
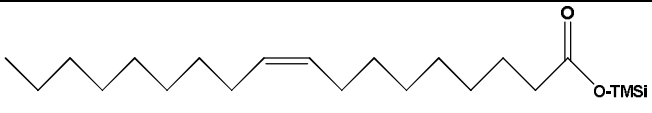


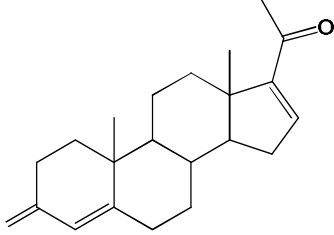
Figura 3.13: Cromatograma da amostra LN_22_11_10 derivatizada

No cromatograma da amostra LN_22_11_10 na versão derivatizada (Figura 3.13) considerou-se o aparecimento de dez compostos (I a X), pois apenas se considerou compostos com um grau de ajuste superior a 80% (Tabela 19). Destes, nenhum é considerado substância ilícita, sendo os restantes ácidos gordos (III, V, VII, VIII e IX), aminoácidos (I, II e IV), estimulantes (VI) e esteróides (X). A confirmação dos picos dos compostos considerados foi efectuada não só pela análise dos seus espectros de massa (Anexo 12), com base nas bibliotecas espectrais do equipamento e na comparação do perfil cromatográfico com padrões puros, mas também pela verificação da existência dos fragmentos dos compostos alvo (substâncias ilícitas), abrindo janelas espectrais m/z .

Tabela 19: Compostos obtidos da amostra LN_22_11_10

| Pico | T_r (min) | Estrutura Molecular Nome IUPAC | Peso Molecular (g/mol) | m/z |
|------|----------------|---|---------------------------|-------------------------|
| I | 7,662 |  Ácido 2-amino-propanóico (TMS) | 233 | 116 (100%), 147, 190 |

| | | | | |
|------|--------|--|--------|-------------------------|
| II | 8,929 |  <p>Ácido 2-amino-3-metil-butanoico (TMS)</p> | 261 | 144 (100%), 218, 100 |
| III | 9,522 |  <p>Glicerol (TMS)</p> | 308 | 147 (100%), 205, 158 |
| IV | 9,716 |  <p>Ácido 2-amino-3-metilpentanoico (TMS)</p> | 275 | 158 (100%), 218, 147 |
| V | 13,353 |  <p>Ácido 1,4-benzenodicarboxílico (TMS)</p> | 310 | 296 (100%), 221, 103 |
| VI | 13,917 |  <p>1,3,7-trimetilxantina</p> | 194,19 | 194 (100%), 109, 67 |
| VII | 14,473 |  <p>Ácido hexadecanóico (TMS)</p> | 328 | 117 (100%), 313, 132 |
| VIII | 15,155 |  <p>Ácido octodecanóico (TMS)</p> | 356 | 117 (100%), 341, 132 |
| IX | 15,236 |  <p>Ácido <i>cis</i>-9-octadecenóico (TMS)</p> | 354 | 117 (100%), 339, 132 |

| | | | | |
|---|--------|---|--------|------------------------|
| X | 18,289 |  <p>Pregn-4-eno-3,20-diona</p> | 314,47 | 91 (100%), 135, 270 |
|---|--------|---|--------|------------------------|

- Amostra RB_22_11_10

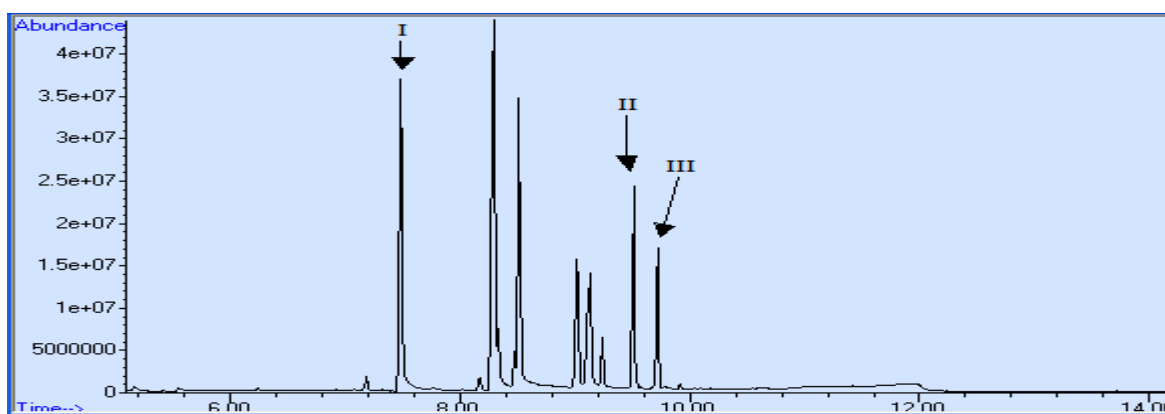
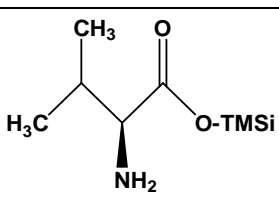
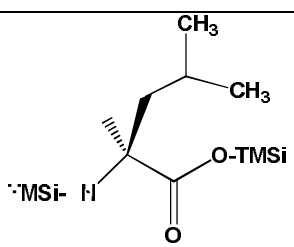
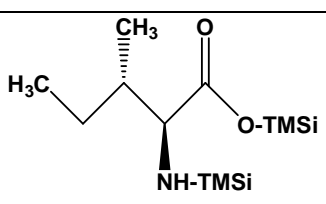


Figura 3.14: Cromatograma da amostra RB_22_11_10 derivatizada

No cromatograma da amostra RB_22_11_10 na versão derivatizada (Figura 3.14) considerou-se o aparecimento de três compostos (I a III), pois apenas se considerou compostos com um grau de ajuste superior a 80% (Tabela 20). Destes, nenhum é considerado substância ilícita, sendo todos os compostos aminoácidos (I a III). A confirmação dos picos dos compostos considerados foi efectuada não só pela análise dos seus espectros de massa (Anexo 13), com base nas bibliotecas espectrais do equipamento e na comparação do perfil cromatográfico com padrões puros, mas também pela verificação da existência dos fragmentos dos compostos alvo (substâncias ilícitas), abrindo janelas espectrais m/z .

Tabela 20: Compostos obtidos da amostra RB_22_11_10

| Pico | T _r (min) | Estrutura Molecular Nome IUPAC | Peso Molecular (g/mol) | m/z |
|------|-------------------------|---|---------------------------|-------------------------|
| I | 7,486 |  Ácido 2-amino-3-metil-butanóico (TMS) | 189 | 72 (100%), 55, 146 |
| II | 9,509 |  Ácido (S)-2-amino-4-metilpentanóico (TMS) | 275 | 158 (100%), 147, 232 |
| III | 9,721 |  Ácido (2S,3S)-2-amino-3-metilpentanóico (TMS) | 275 | 158 (100%), 218, 147 |

- Amostra NB_22_11_10

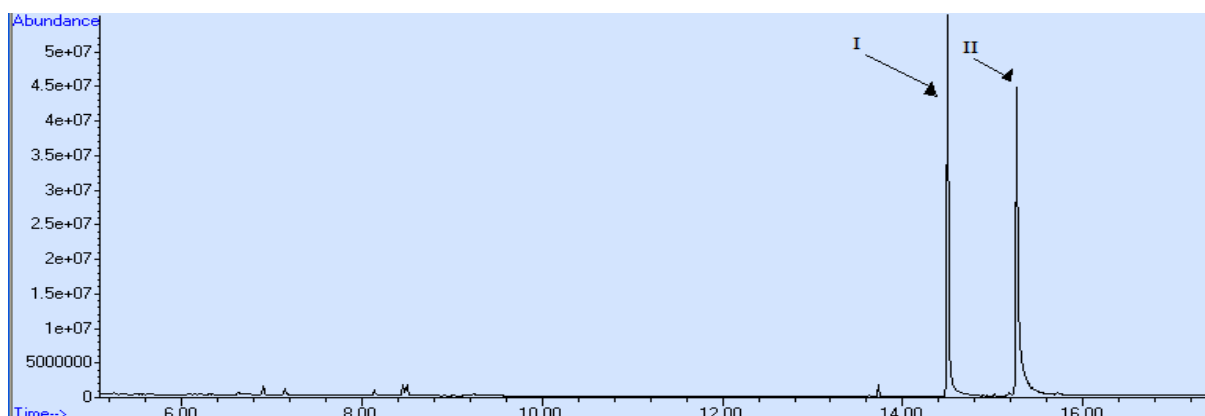

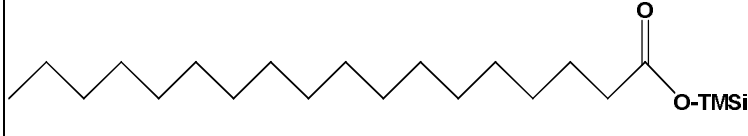


Figura 3.15: Cromatograma da amostra NB_22_11_10 derivatizada

No cromatograma da amostra NB_22_11_10 na versão derivatizada (Figura 3.15) considerou-se o aparecimento de dois compostos (I e II), pois apenas se considerou compostos com um grau de ajuste superior a 80% (Tabela 21). Destes, nenhum é considerado substância ilícita, sendo todos os compostos ácidos gordos. A confirmação dos picos dos compostos considerados foi efectuada não só pela análise dos seus espectros de massa (Anexo 14), com base nas bibliotecas espectrais do

equipamento e na comparação do perfil cromatográfico com padrões puros, mas também pela verificação da existência dos fragmentos dos compostos alvo (substâncias ilícitas), abrindo janelas espectrais m/z .

Tabela 21: Compostos obtidos da amostra NB_22_11_10

| Pico | T_r (min) | Estrutura Molecular Nome IUPAC | Peso Molecular (g/mol) | m/z |
|------|----------------|---|------------------------------|-------------------------|
| I | 14,497 |  Ácido hexadecanóico (TMS) | 328 | 117 (100%), 341, 132 |
| II | 15,259 |  Ácido octadecanóico (TMS) | 356 | 117 (100%), 313, 132 |

- Amostra LB_24_11_10

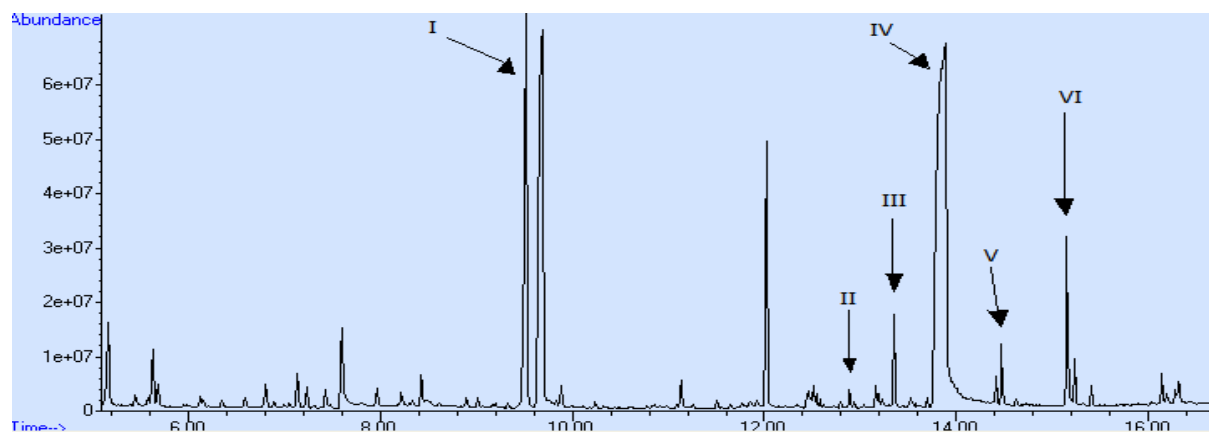


Figura 3.16: Cromatograma da amostra LB_24_11_10 derivatizada

No cromatograma da amostra LB_24_11_10 na versão derivatizada (Figura 3.16) considerou-se o aparecimento de seis compostos (I a VI), pois apenas se considerou compostos com um grau de ajuste superior a 80% (Tabela 22). Destes, apenas um é considerado substância ilícita (II), sendo os restantes, ácidos gordos (I, III, V e VI) e estimulantes (IV). A confirmação do pico do composto II foi efectuada não só pela análise do seu espectro de massa (Figura 3.17 e Anexo 15) com base nas

bibliotecas espectrais do equipamento e na comparação do perfil cromatográfico com padrões puros, mas também pela verificação da existência dos fragmentos dos compostos alvo (substâncias ilícitas), abrindo janelas espectrais m/z . O espectro da efedrina apresenta um pico base correspondente m/z 58,1 que corresponde à perda do grupo *N*-metiletanamina $[M-C_2H_5NHCH_3]^+$ e vários fragmentos de menor intensidade.

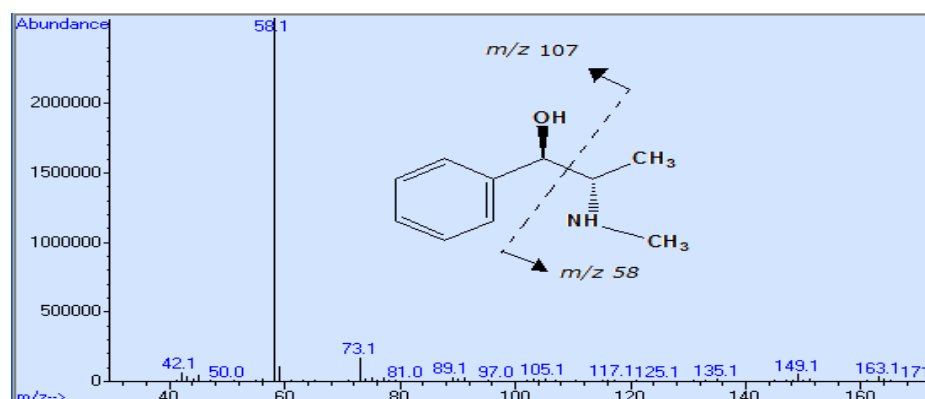
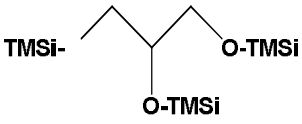
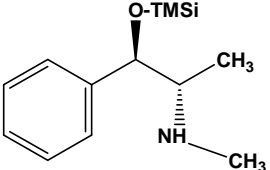
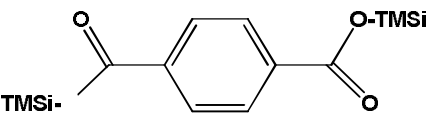
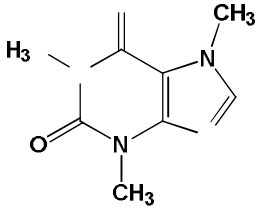
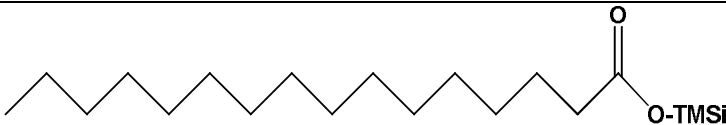
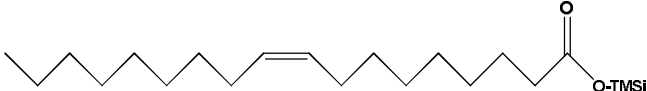


Figura 3.17: Espectro de massa de IE da amostra LB_24_11_10 correspondente do pico $t_r=12,88$ min

Tabela 22: Compostos obtidos da amostra LB_24_11_10

| Pico | T_r (min) | Estrutura Molecular Nome IUPAC | Peso Molecular (g/mol) | m/z |
|------|----------------|--|------------------------------|-------------------------|
| I | 9,520 |  Propano-1,2,3-triol (TMS) | 308 | 147 (100%), 205, 158 |
| II | 12,886 |  2-(metilamino)-1-fenilpropan-1-ol | 237 | 58 (100%), 149, 42 |
| III | 13,350 |  Ácido 1,4-benzenodicarboxílico (TMS) | 310 | 296 (100%), 221, 103 |

| | | | | |
|----|--------|---|--------|-------------------------|
| IV | 13,884 |  1,3,7-trimetilxantina | 194,19 | 194 (100%), 109, 67 |
| V | 14,471 |  Ácido hexadecanóico (TMS) | 328 | 117 (100%), 313, 132 |
| VI | 15,155 |  Ácido octadecanóico (TMS) | 354 | 339 (100%), 117, 145 |

- Amostra CF_24_11_10

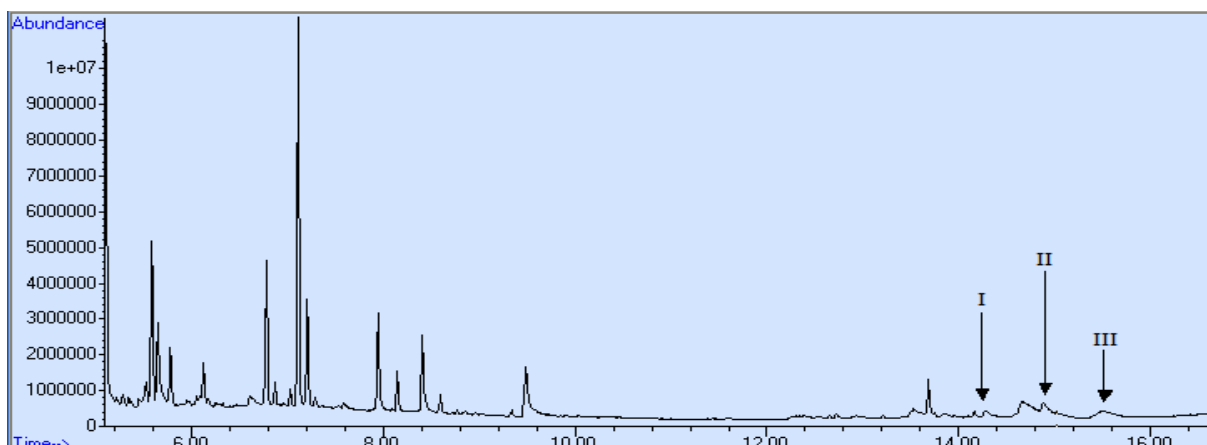
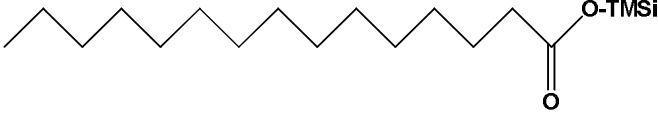

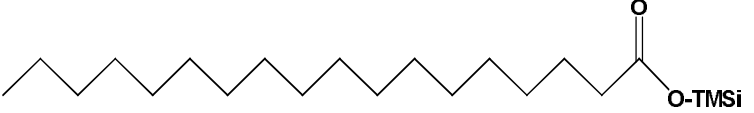


Figura 3.18: Cromatograma da amostra CF_24_11_10 derivatizada

No cromatograma da amostra CF_24_11_10 na versão derivatizada (Figura 3.18) considerou-se o aparecimento de três compostos (I a III), pois apenas se considerou compostos com um grau de ajuste superior a 80% (Tabela 23). Destes, nenhum é considerado substância ilícita, sendo todos os compostos ácidos gordos. A confirmação dos picos dos compostos considerados foi efectuada não só pela análise dos seus espectros de massa (Anexo 16), com base nas bibliotecas espectrais do equipamento e na comparação do perfil cromatográfico com padrões puros, mas também pela verificação da existência dos fragmentos dos compostos alvo (substâncias ilícitas), abrindo janelas espectrais m/z .

Tabela 23: Compostos obtidos da amostra CF_24_11_10

| Pico | T _r (min) | Estrutura Molecular Nome IUPAC | Peso Molecular (g/mol) | m/z |
|------|-------------------------|---|---------------------------|-------------------------|
| I | 14,295 |  Ácido pentadecanóico | 342 | 75 (100%), 299, 44 |
| II | 14,878 |  Ácido hexadecanóico (TMS) | 328 | 117 (100%), 313, 132 |
| III | 15,487 |  Ácido octadecanóico (TMS) | 356 | 339 (100%), 117, 145 |

- Amostra MS_24_11_10

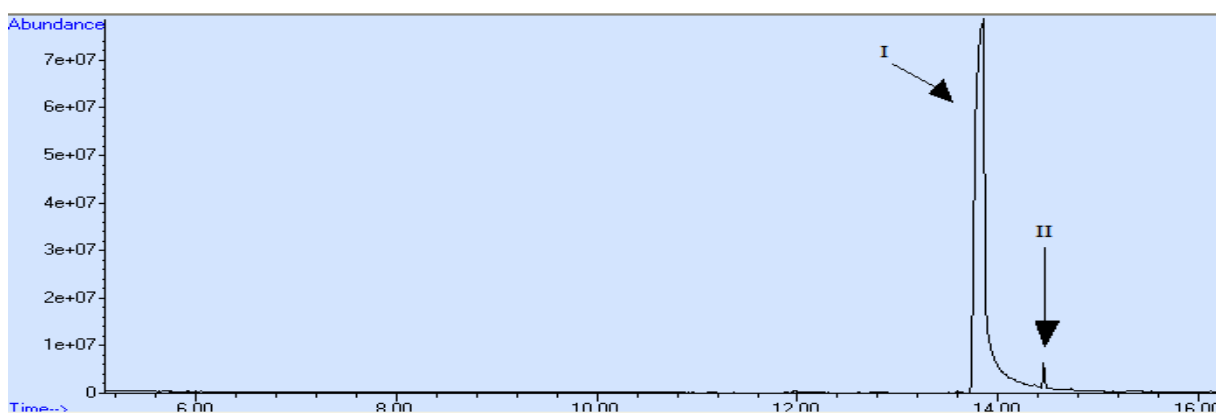
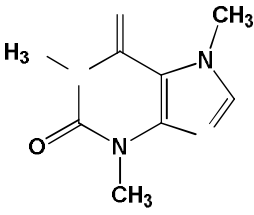
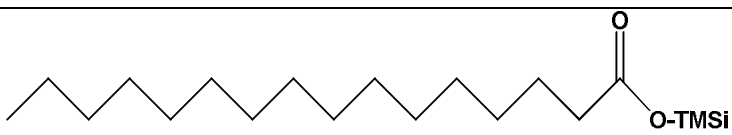


Figura 3.19: Cromatograma da amostra MS_24_11_10 derivatizada

No cromatograma da amostra MS_24_11_10 na versão derivatizada (Figura 3.19) considerou-se o aparecimento de dois compostos (I e II), pois apenas se considerou compostos com um grau de ajuste superior a 80% (Tabela 24). Destes, nenhum é considerado substância ilícita, sendo o composto I um estimulante e o composto II um ácido gordo. A confirmação dos picos dos compostos considerados foi efectuada não só pela análise dos seus espectros de massa, com base nas bibliotecas espectrais do equipamento e na comparação do perfil cromatográfico com padrões puros, mas também pela verificação da existência dos fragmentos dos compostos alvo (substâncias ilícitas), abrindo janelas espectrais *m/z*.

Tabela 24: Compostos obtidos da amostra MS_24_11_10

| Pico | T _r (min) | Estrutura Molecular Nome IUPAC | Peso Molecular (g/mol) | m/z |
|------|-------------------------|---|---------------------------|-------------------------|
| I | 13,849 |  1,3,7-trimetilxantina | 194,19 | 194 (100%), 109, 67 |
| II | 14,452 |  Ácido hexadecanóico (TMS) | 328 | 117 (100%), 313, 132 |

- Amostra FPB_31_1_11

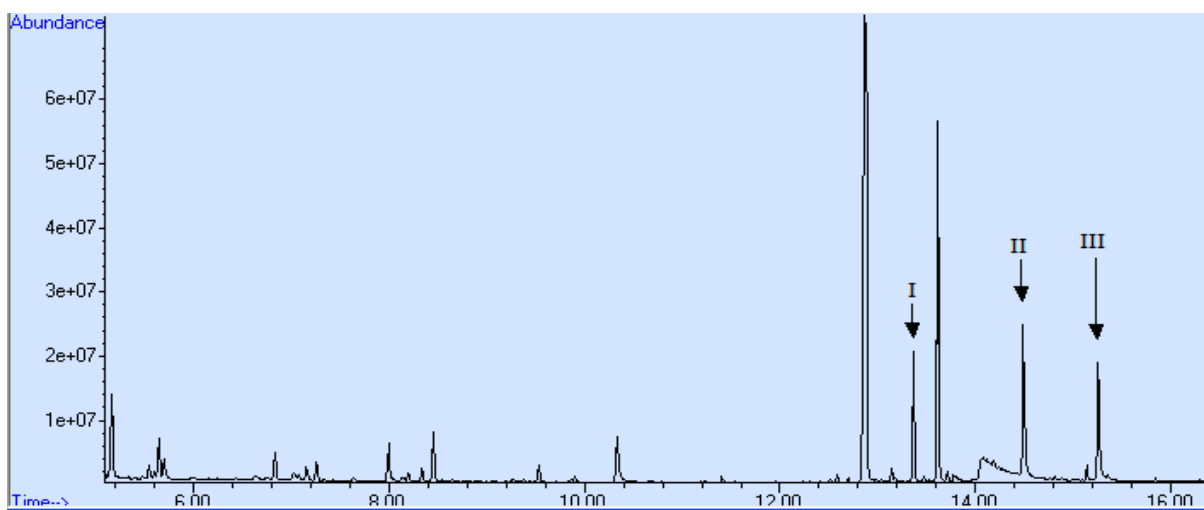
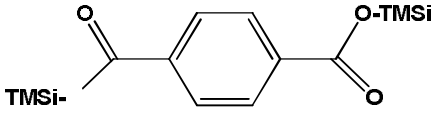

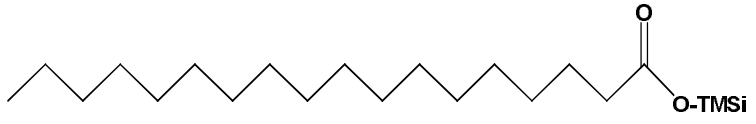


Figura 3.20: Cromatograma da amostra FPB_31_1_11 derivatizada

No cromatograma da amostra FPB_31_1_11 na versão derivatizada (Figura 3.20) considerou-se o aparecimento de três compostos (I a III), pois apenas se considerou compostos com um grau de ajuste superior a 80% (Tabela 25). Destes, nenhum é considerado substância ilícita, sendo todos os compostos ácidos gordos. A confirmação dos picos dos compostos considerados foi efectuada não só pela análise dos seus espectros de massa (Anexo 18), com base nas bibliotecas espectrais do equipamento e na comparação do perfil cromatográfico com padrões puros, mas também pela verificação da existência dos fragmentos dos compostos alvo (substâncias ilícitas), abrindo janelas espectrais *m/z*.

Tabela 25: Compostos obtidos da amostra FPB_31_1_11

| Pico | T _r (min) | Estrutura Molecular Nome IUPAC | Peso Molecular (g/mol) | m/z |
|------|-------------------------|--|---------------------------|-------------------------|
| I | 13,365 |  Ácido 1,4-benzenodicarboxílico (TMS) | 310 | 295 (100%), 221, 103 |
| II | 14,490 |  Ácido hexadecanóico (TMS) | 328 | 117 (100%), 313, 132 |
| III | 15,257 |  Ácido octadecanóico (TMS) | 356 | 339 (100%), 117, 145 |

- Amostra FPR_31_1_11

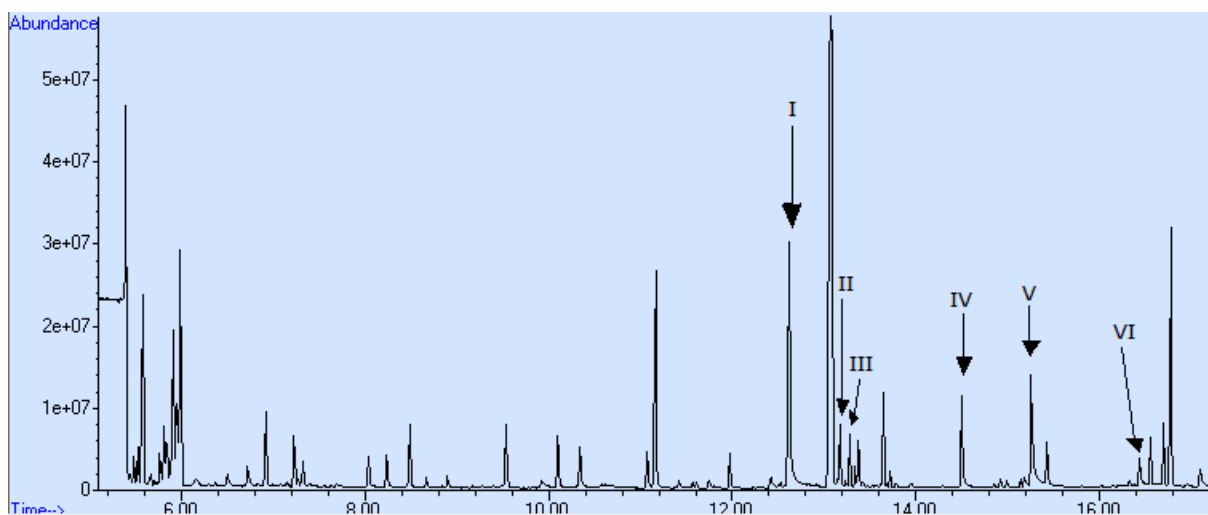
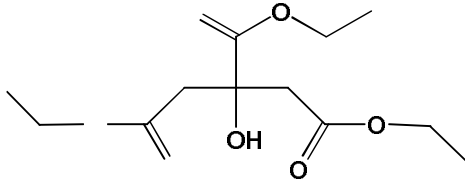
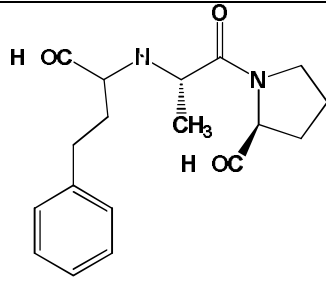
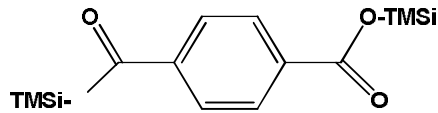

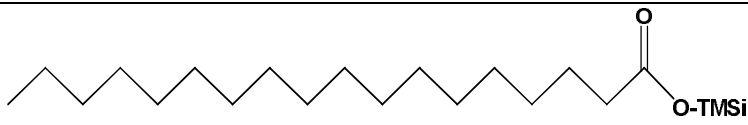
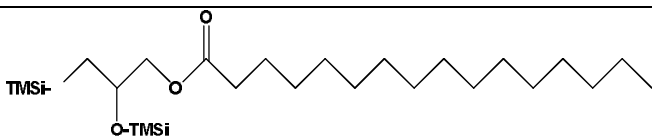


Figura 3.21: Cromatograma da amostra FPR_31_1_11 derivatizada

No cromatograma da amostra FPR_31_1_11 na versão derivatizada (Figura 3.21) considerou-se o aparecimento de seis compostos (I a VI), pois apenas se considerou compostos com um grau de ajuste superior a 80% (Tabela 26). Destes, nenhum é considerado substância ilícita, sendo os restantes ácidos gordos (III, IV, V e VI), fármacos (II) e outro composto não identificado (I). A confirmação dos picos dos compostos considerados foi efectuada não só pela análise dos seus espectros de massa (Anexo 18), com base nas bibliotecas espectrais do equipamento e na comparação do perfil

cromatográfico com padrões puros, mas também pela verificação da existência dos fragmentos dos compostos alvo (substâncias ilícitas), abrindo janelas espectrais *m/z*.

Tabela 26: Compostos obtidos da amostra FPR_31_1_11

| Pico | T _r (min) | Estrutura Molecular Nome IUPAC | Peso Molecular (g/mol) | <i>m/z</i> |
|------|-------------------------|--|---------------------------|-------------------------|
| I | 12,622 |  <p>2-hidroxipropano-1,2,3-tricarboxilato de etilo</p> | 276,28 | 157 (100%), 115, 203 |
| II | 13,277 |  <p>Ácido 1-[2-(1-etoxicarbonil-3-fenil-propil)aminopropanoil] pirrolidina-2-carboxílico</p> | 376,45 | 273 (100%), 229, 147 |
| III | 13,374 |  <p>Ácido 1,4-benzenodicarboxílico (TMS)</p> | 310 | 296 (100%), 221, 103 |
| IV | 14,494 |  <p>Ácido hexadecanóico (TMS)</p> | 328 | 117 (100%), 313, 132 |
| V | 15,258 |  <p>Ácido octadecanóico (TMS)</p> | 356 | 339 (100%), 117, 145 |
| VI | 16,434 |  <p>2,3-dihidroxiopropil palmitato (TMS)</p> | 474 | 371 (100%), 149, 129 |

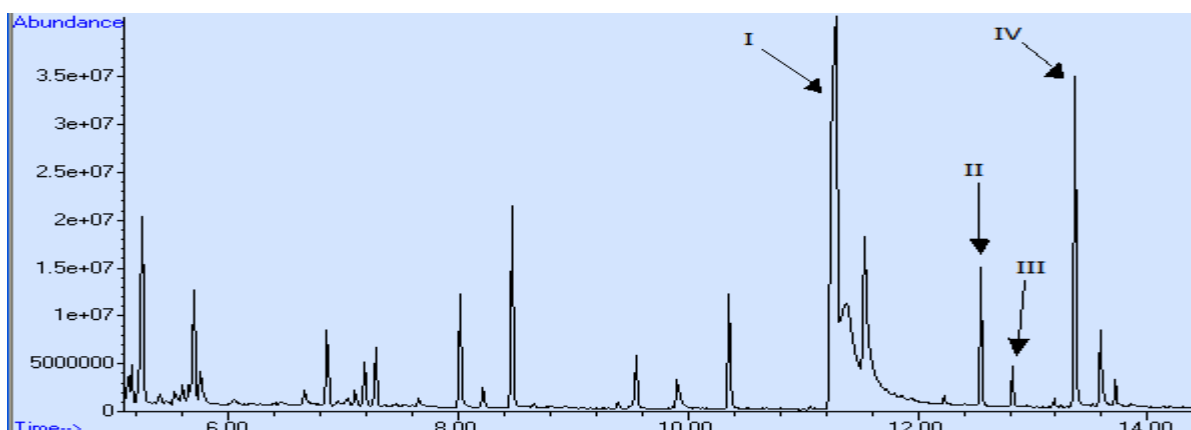
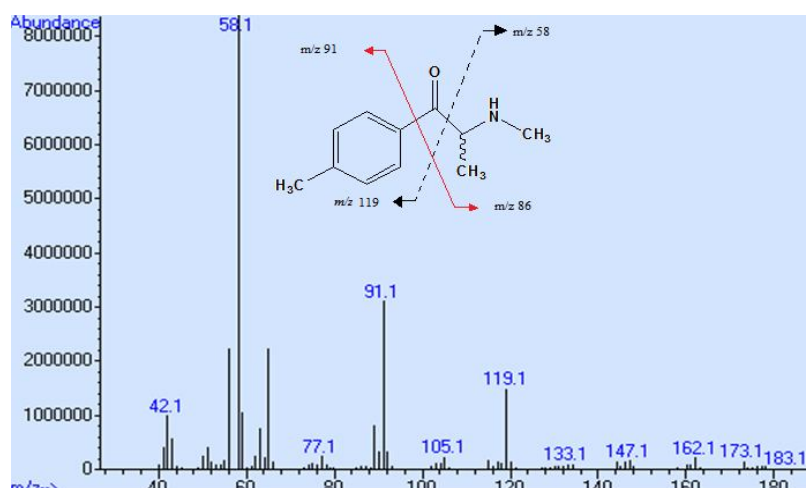
- Amostra BM_9_12_10


Figura 3.22: Cromatograma da amostra BM_9_12_10 derivatizada

No cromatograma da amostra BM_9_12_10 na versão derivatizada (Figura 3.22) considerou-se o aparecimento de quatro compostos (I a IV), pois apenas se considerou compostos com um grau de ajuste superior a 80% (Tabela 27). Destes, dois (I e III) são consideradas substâncias ilícitas, sendo os restantes ácidos gordos (II e IV).

A confirmação do pico do composto I (Figura 3.23) foi efectuada por NMR, uma vez que não se encontra presente nas bibliotecas espectrais utilizadas, enquanto que a confirmação do pico do composto III foi efectuada não só pela análise do seu espectro de massa (Figura 3.24 e Anexo 19) com base nas bibliotecas espectrais do equipamento e na comparação do perfil cromatográfico com padrões puros, mas também pela verificação da existência dos fragmentos dos compostos alvo (substâncias ilícitas), abrindo janelas espectrais m/z .


 Figura 3.23: Espectro de massa de IE da amostra BM_9_12_10 correspondente do pico $t_r=11,294$ min

Pela análise do espectro acima, verifica-se a existência de um pico base a m/z 58 correspondente à perda do grupo *N*-metiletanamina $[M-C_2H_5NHCH_3]^+$. Outro íon fragmento existente no espectro de massa surge a m/z 91 e corresponde à perda do grupo $[M-COC_2H_5NHCH_3]^+$.

O espectro da efedrina apresenta um pico base correspondente m/z 58,1 que corresponde à perda do grupo *N*-metiletanamina $[M-C_2H_5NHCH_3]^+$ e vários fragmentos de menor intensidade.

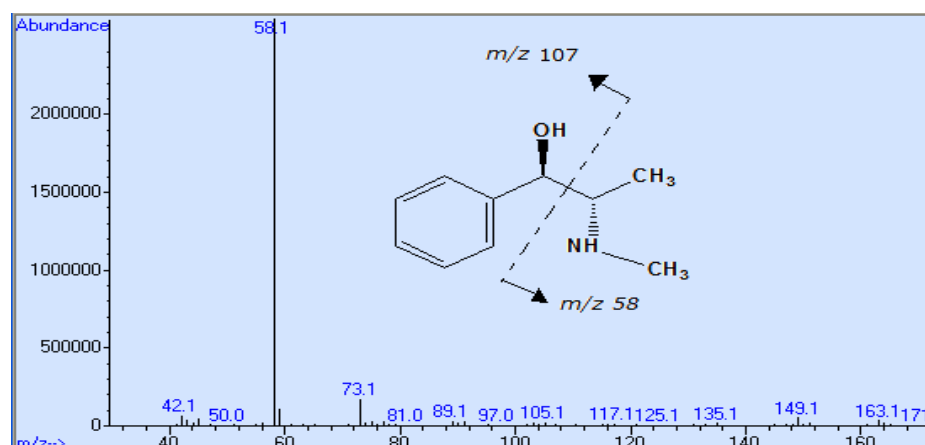
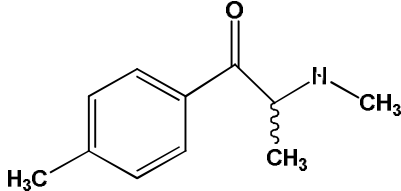
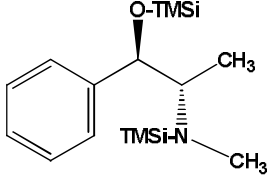
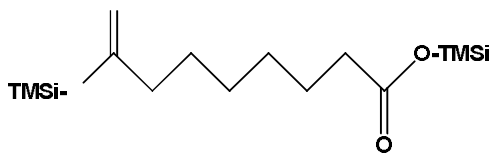
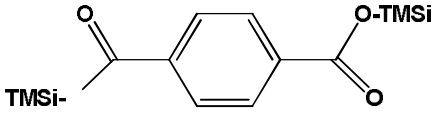


Figura 3.24: Espectro de massa de IE da amostra BM_9_12_10 correspondente do pico $t_r=12,547$ min

Tabela 27: Compostos obtidos da amostra BM_9_12_10

| Pico | T_r (min) | Estrutura Molecular Nome IUPAC | Peso Molecular (g/mol) | m/z |
|------|----------------|--|------------------------------|-------------------------|
| I | 11,294 |  1-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-(metilamino)butan-1-ona | 177,24 | 58 (100), 91, 119 |
| II | 12,547 |  2-(metilamino)-1-fenilpropan-1-ol (TMS) | 309 | 58 (100%), 149, 42 |
| III | 12,821 |  Ácido octanodioico (TMS) | 318 | 187 (100%), 147, 129 |

| | | | | |
|----|--------|---|-----|-------------------------|
| IV | 13,369 |  <p>Ácido 1,4-benzoldicarboxílico (TMS)</p> | 310 | 296 (100%), 221, 103 |
|----|--------|---|-----|-------------------------|

- Amostra PU_24_11_10

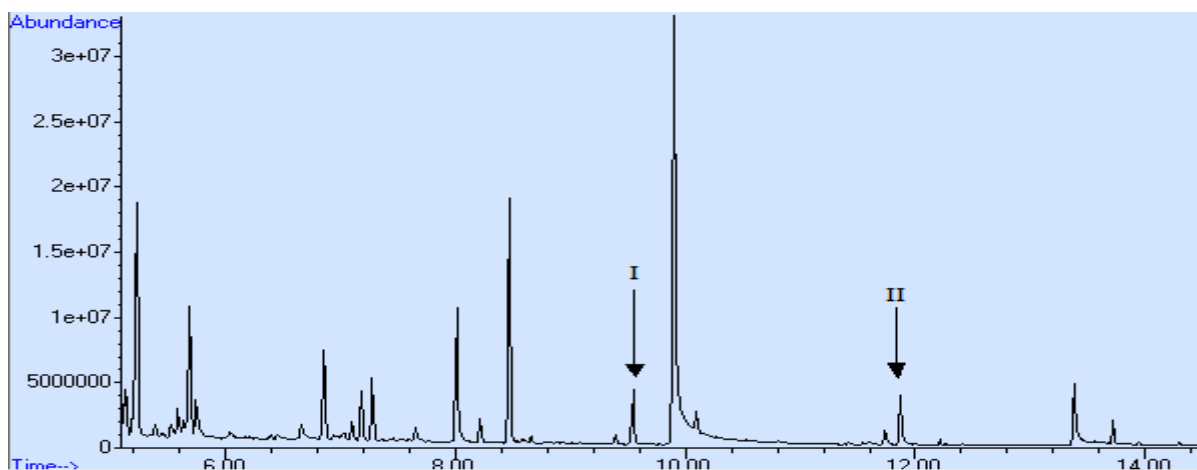
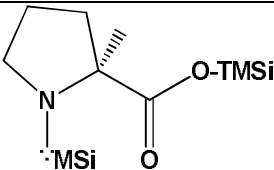
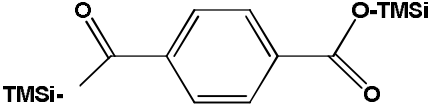


Figura 3.25: Cromatograma da amostra PU_24_11_10 derivatizada

No cromatograma da amostra PU_24_11_10 na versão derivatizada (Figura 3.25) considerou-se o aparecimento de dois compostos (I e II), pois apenas se considerou compostos com um grau de ajuste superior a 80% (Tabela 28). Destes, nenhum é considerado substância ilícita, sendo o composto I um aminoácido e o composto II um ácido gordo. A confirmação dos picos dos compostos considerados foi efectuada não só pela análise dos seus espectros de massa (Anexo 20), com base nas bibliotecas espectrais do equipamento e na comparação do perfil cromatográfico com padrões puros, mas também pela verificação da existência dos fragmentos dos compostos alvo (substâncias ilícitas), abrindo janelas espectrais m/z .

Tabela 28: Compostos obtidos da amostra PU_24_11_10

| Pico | T_r (min) | Estrutura Molecular Nome IUPAC | Peso Molecular (g/mol) | m/z |
|------|----------------|---|---------------------------|-------------------------|
| I | 11,736 |  <p>Ácido (S)-pirolidina-2-carboxílico (TMS)</p> | 273 | 156 (100%), 147, 258 |

| | | | | |
|----|--------|---|-----|-------------------------|
| II | 13,379 |  <p>Ácido 1,4-benzenodicarboxílico (TMS)</p> | 310 | 296 (100%), 221, 103 |
|----|--------|---|-----|-------------------------|

Das dezanove amostras de suplementos alimentares analisados, cerca de 95%, o que equivale a 18 amostras, contêm na sua composição ácidos gordos (entre os ácidos gordos saturados mais comuns estão o ácido tereftálico, o ácido palmítico, o ácido esteárico e entre os ácidos gordos insaturados mais comuns estão o ácido oleico, o ácido linoleico e o ácido linolénico), 42%, o que equivale a 8 amostras, contêm aminoácidos (entre os mais comuns estão a tirosina, a leucina e a prolina), 32%, o que equivale a 6 amostras, contêm estimulantes (cafeína), 16%, o que equivale a 3 amostras, contêm substâncias ilícitas (efedrina e mefedrona), 11%, o que equivale a 2 amostras, contêm açúcares, esteróides e aditivos alimentares e 5%, o que equivale a 1 amostra contêm vitaminas (vitamina B5 e B6) (Figura 3.26).

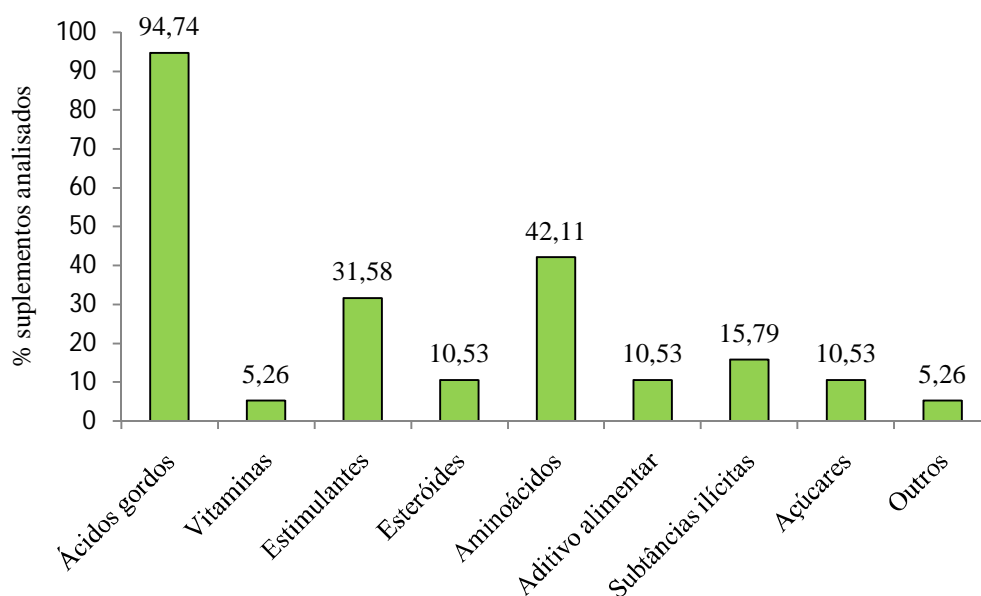


Figura 3.26: Composição dos suplementos analisados

Podemos ainda afirmar que das dezanove amostras de suplementos alimentares analisadas, cerca de 32% (6 amostras) contêm na sua composição mais que 4 ácidos gordos, 26% (5 amostras) contêm 3 ácidos gordos, 21% (4 amostras) contêm 2 ácidos gordos, 16% (3 amostras) contêm 1 ácido gordo e 5% (1 amostra) contem 0 ácidos gordos na sua composição (Figura 3.27).

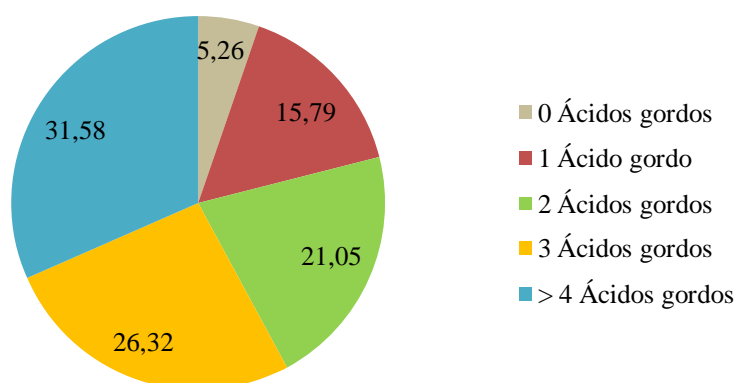


Figura 3.27: Percentagem de ácidos gordos presente nas amostras analisadas

3.2 – Análise por NMR

Esta técnica foi utilizada para a amostra BM_9_12_10 pois as bibliotecas espectrais usadas na análise dos espectros de massa não contêm informação sobre a mefedrona, por se tratar de uma droga recente, dando-nos apenas a informação sobre um composto que se assemelha às suas características. Assim, recorreremos à sua análise por NMR para confirmar se a amostra continha a substância alvo (mefedrona).

O espectro de $^1\text{H-NMR}$ obtido (Figura 3.28) apresenta dois dupletos a $\delta = 7,14$ e $\delta = 7,77$ ppm, característicos de um sistema aromático dissubstituído do tipo AA'BB'. Verifica-se a existência do quarteto a 5,13 ppm correspondente ao próton H4 do grupo CH (CH-CH₃), do singlete a 2,35 ppm atribuído ao grupo metilo do Ar-CH₃ e do singlete a 3,01 ppm correspondente ao grupo CH₃. Com base no espectro de $^1\text{H NMR}$, podemos afirmar que o composto estava limpo.

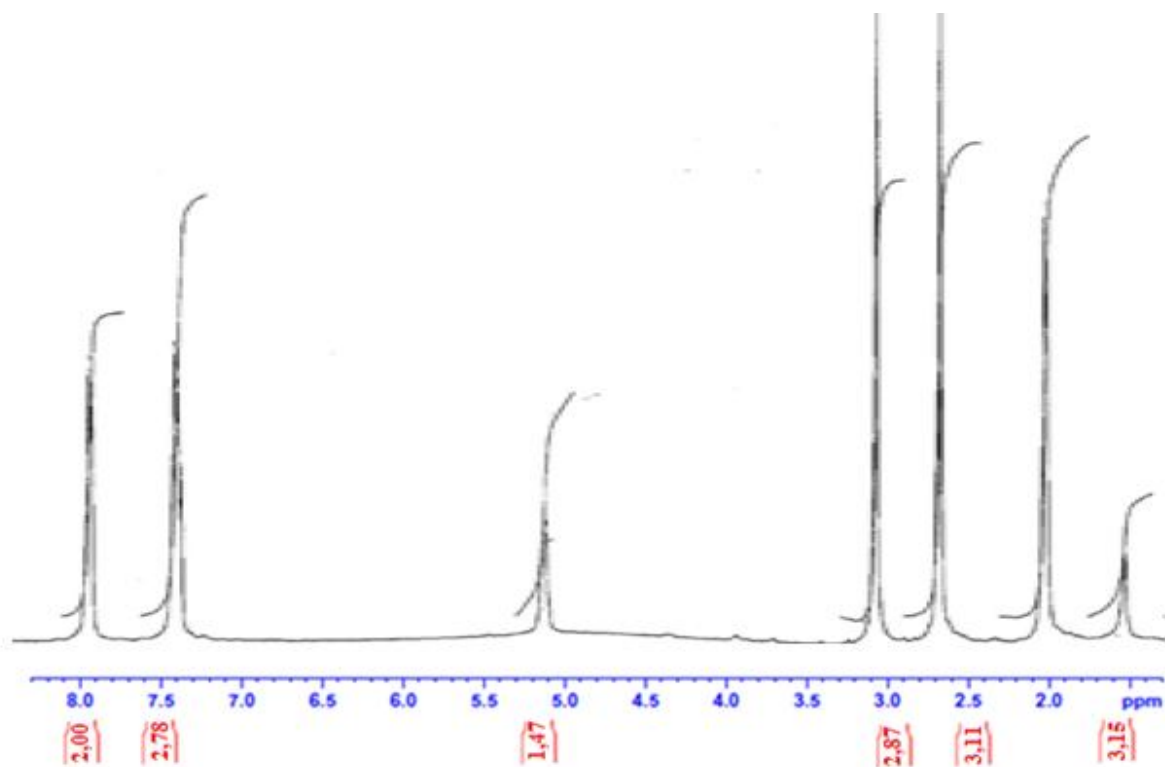


Figura 3.28: Espectro de $^1\text{H-NMR}$ da amostra BM_9_12_10 em CDCl_3

Tabela 29: Dados do espectro de $^1\text{H-NMR}$ da amostra BM_9_12_10 em CDCl_3

| Posição | Grupo | δ (ppm) | ^1H (Integração) |
|---------|------------------|----------------|---------------------------|
| 1 | $-\text{CH}_3$ | 1,61 | 3,15 (3) |
| 2 | Ar-CH_3 | 2,35 | 3,11 (3) |
| 3 | N-CH_3 | 3,01 | 2,87 (3) |
| 4 | CH-CH_3 | 5,13 | 1,47 (1) |
| 5 | $-\text{CH}$ | 7,14 | 2,78 (2) |
| 6 | $-\text{CH}$ | 7,77 | 2,00 (2) |

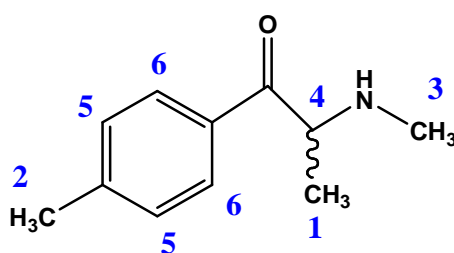


Figura 3.29: Estrutura da mefedrona, $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}$

3.3 – Análise por HPLC

Esta técnica foi utilizada na amostra FPR_31_1_11, pois as bibliotecas espectrais usadas na análise dos espectros de massa não contêm informação sobre o femproporex (composto-alvo), por se tratar de uma droga recente, dando-nos apenas a informação sobre um composto que se assemelha às suas características. Assim, numa primeira abordagem, analisámos a composição dos comprimidos da amostra FPR_31_1_11 numa escala analítica, seguindo para uma escala semi-preparativa (coluna maior), com o objectivo de isolar os compostos detectados e posteriormente analisá-los por NMR ou GC-MS. Na Figura 3.30 está representado o cromatograma da amostra FPR_31_1_11 numa coluna semi-preparativa. Após esta análise, não pudemos concluir que não foi encontrado o composto pretendido, uma vez que não foi confirmada a sua presença por NMR, podemos apenas especular a existência de inconformidades no rótulo da amostra FPR_31_1_11.

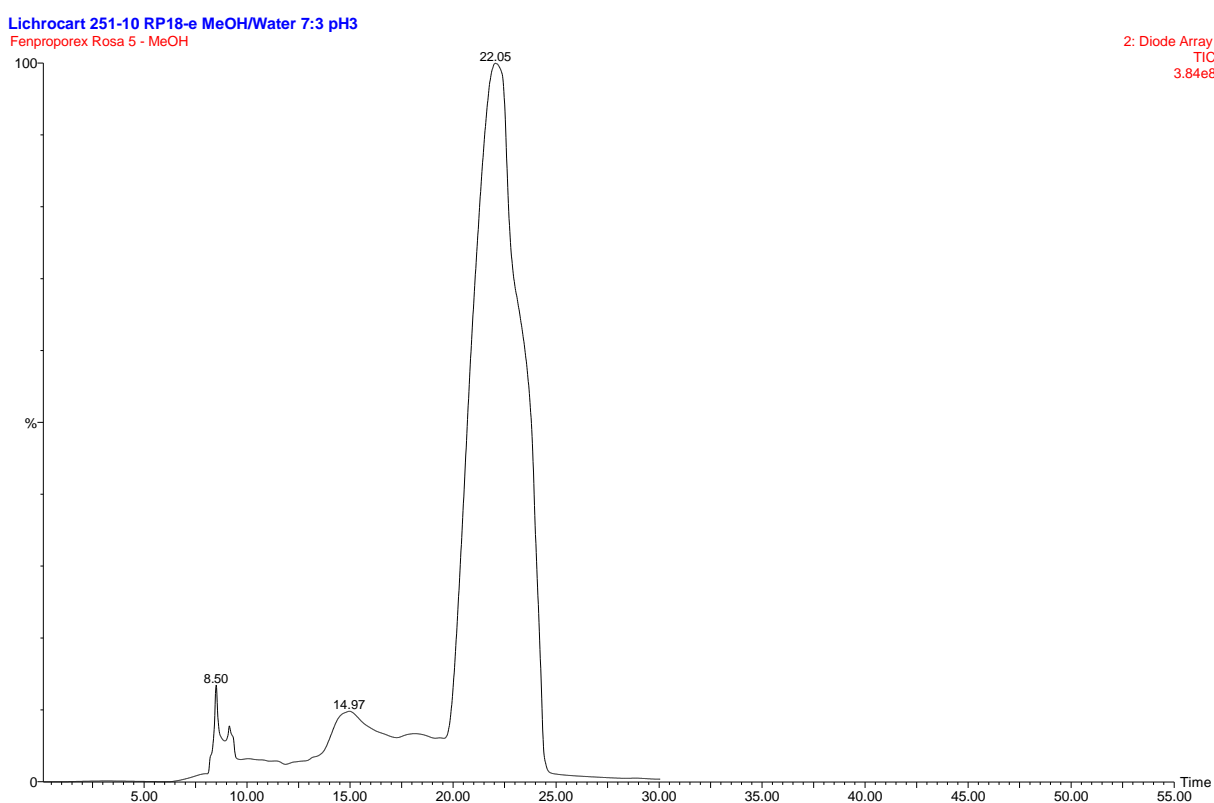


Figura 3.30: Cromatograma de 100 µl da amostra FPR_31_1_11, com uma coluna semi-preparativa RP 18, com uma fase móvel MeOH/H₂O (70:30, v/v) a pH 3 com ácido fosfórico, a um fluxo de 4 ml/min.

4 - Conclusão

Com este trabalho pretendeu-se efectuar uma triagem de suplementos dietéticos de venda livre no mercado nacional, uma vez que o consumo de suplementos alimentares tem vindo a crescer acentuadamente ao longo dos últimos anos, e verificar a conformidade da composição descrita no rótulo e detectar a eventual presença de substâncias ilícitas com actividade biológica.

Neste trabalho desenvolveram-se técnicas cromatográficas e espectroscópicas de acordo com os procedimentos analíticos vulgarmente utilizados em toxicologia forense. As metodologias analíticas utilizadas demonstraram ser eficientes para a detecção de substâncias ilícitas em suplementos alimentares.

Dos resultados obtidos neste trabalho, e dado que se detectaram substâncias ilícitas em cerca de 15% dos produtos analisados, podemos concluir que continua a existir em Portugal um vazio legal, que urge colmatar, relativamente à Qualidade, Segurança e Eficácia do suplementos alimentares colocados nos mercado.

Verificou-se, ao longo deste estudo, algumas inconformidades da composição descrita no rótulo, e será espectável que casos similares aconteçam também noutros suplementos alimentares. Estas diferenças podem acarretar consigo riscos para a saúde tendo em conta o aumento do poder de compra e o envelhecimento da população, que leva ao consumo, por vezes exagerado deste tipo de produtos.

Numa perspectiva futura, seria conveniente a criação de uma entidade reguladora, que investisse na padronização e na definição de critérios de Qualidade, Composição e Eficácia dos suplementos, bem como na formação de pessoas qualificadas e aptas para a avaliação rigorosa dessas regulamentações e critérios.

Desta forma sugere-se o aprofundamento da pesquisa científica neste campo com o objectivo de colocar no mercado mais produtos naturais com aplicações cientificamente testadas e comprovadas, de acordo com as regulamentações indicadas para esses produtos e de acordo com as alegações indicadas para o produto de forma a assegurar o consumo dos mesmos.

5 - Referências Bibliográficas

- [1] – WHO. World and Health Organization, Obesity and overweight. 2009 [cited 2009, 11 de Maio]; available from: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/facts/obesity/en/>.
- [2] – Linck VM, Thiesen FV, Leal MB., *Citrus aurantium*: comercialização em farmácias e drogarias e riscos à saúde. *Revista Brasileira de Toxicologia*. 2006; 19(2): 89-94.
- [3] – Saper RB, Eisenberg DM, Phillips RS., Common dietary supplements for weight loss. *American Family Physician*. 2004; 70:1731-8.
- [4] – Allison DB, Fontaine KR, Manson JE, Stevens J, Vanltallie TB., Annual deaths attributable to obesity in the United States. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1999; 282:1530-8.
- [5] – Fontaine KR, Bartlett SJ, Barofsky I. Health-related quality of life among obese persons seeking and not currently seeking treatment. *The International Journal of Eating Disorders*. 2000; 27:101-5.
- [6] – Dwyer JT, Allison DB, Coates PM., Dietary Supplements in Weight Reduction. *Journal of The American Dietetic Association*. 2005; 105:S80-S6.
- [7] – Bray GA., Drug treatment of obesity. *Baillière's best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 1999 Apr;13(1): 131-48.
- [8] – Moyers SB. Medications as adjunct therapy for weight loss: approved and off-label agents in use. *Journal of the American Dietetic Association*. 2005 June; 105(6):948-59.
- [9] – Carmo H., Estudo da influência do metabolismo na toxicidade de derivados anfetamínicos: 4-MTA, 2C-B e MDMA. Porto, Portugal: Porto University; 2007.
- [10] – Ricca V, Castellini G, Mannucci E, Monami M, Ravaldi C, Gorini Amedei S, Lo Sauro C, Rotella CM, Faravelli C., Amphetamine derivatives and obesity. *Appetite*. 2009 Apr; 52(2):405-9.
- [11] – Pagotto U, Vanuzzo D, Vicennati V, Pasquali R., Pharmacological therapy of obesity. *Giornale italiano di cardiologia*. 2008; 9:83S-93S.

- [12] – Heal DJ, Aspley S, Prow MR, Jackson HC, Martin KF, Cheetham SC., Sibutramine: a novel anti-obesity drug. A review of the pharmacological evidence to differentiate it from d-amphetamine and d-fenfluramine. *International Journal of Obesity and Related Metabolism Disorders*. 1998; 22:S18-28.
- [13] – Felício J. A.; Estudo de Mercado Consumo de Suplementos Alimentares em Portugal (estudo desenvolvido para a ASAE); Centro de Estudos de Gestão; Universidade Técnica de Lisboa (2006).
- [14] – Ottaway P. B.; Dietary Supplements, Nutraceuticals & Functional Foods in Europe; *Nutraceuticals World* (2002).
- [15] – Santos A. C., Oliveira S., Aguas S., Monteiro C., Palma M. L., Martins A. P. e Costa M. C.; Recolha de dados sobre consumo de medicamentos e/ou suplementos a base de plantas medicinais numa amostra da população de Lisboa e Vale do Tejo; *Revista Lusófona de Ciências e Tecnologias da Saúde*; (5) 2: 128-141 (2008).
- [16] – Calapai G.; European legislation on herbal medicines: a look into the future; *Drug Safety*; 31(5), 428-431 (2008).
- [17] - De Smet, P. A. G. M.; Drug Therapy (Review Article); *The New England Journal of Medicine*; December 19; (2002), Vol.347, No.25; 2073-2076.
- [18] – Saper RB, Kales SN, Paquin J, Burns MJ, Eisenberg DM, Davis RB, Phillips RS., Heavy metal content of ayurvedic herbal medicine products. *The Journal of The American Medical Association*; 2004 Dec 15; 292(23): 2868-73.
- [19] – Ko R.J., Adulterants in Asian patent medicines. *The New England journal of medicine*. 1998 Sep 17; 339(12): 847.
- [20] – Ernst E., Adulteration of Chinese herbal medicines with synthetic drugs: a systematic review. *Journal of Internal Medicine*. 2002 Aug; 252(2): 107-13.
- [21] – Blanck H.M., Serdula M.K., Gillespie C., Galuska D.A., Sharpe P.A., Conway J.M., Khan L.K., Ainsworth BE., Use of Nonprescription Dietary Supplements for Weight Loss is Common among Americans. *Journal of The American Dietetic Association*. 2007:441-7.

- [22] – Foote J. C.; The Microbiological Evaluation of Chamomille; Dissertation in Food and Nutrition; Texas Tech University (2002).
- [23] – Bugno A., Buzzo A. A., Nakamura C. T., Pereira T. C., Matos D., Pinto T. J. A.; Avaliação da contaminação microbiana em drogas vegetais; *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*; vol. 41, nº.4 (2005).
- [24] – LUSA; Um terço dos portugueses usa medicamentos naturais, que originam milhares de notificações; - Agência de Notícias de Portugal, S.A.; 12 de Abril; (2008).
- [25] – Goldstein, E. et al, International society of sports nutrition position stand: caffeine and performance, *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 7:5, Fevereiro 2010.
- [26] – Bailey, D. M., Castell, L. M., Newsholme E. A., Davies B., Continuous and intermittent exposure to the hypoxia of altitude: implications for glutamine metabolism and exercise performance, *Sports Med*, 2000;34:210-212.
- [27] – Barata J.; Terapêuticas Alternativas de Origem Botânica - Efeitos Adversos e Interações Medicamentosas; Lidel (2008).
- [28] – Kuhn M. A.; Herbal Remedies: Drug-Herb Interactions; *Critical Care Nurse*; Vol 22, No. 2 (2002).
- [29] - Ebadi, M.; Herb-drug interactions; Pharmacodynamic Basis of Herbal Medicine; Taylor & Francis, second edition; 4, pag. 37 (2007).
- [30] – Byrne, B. E.; Drug interactions: a review and update; *Endodontic Topics*; 4, 9–21 (2003).
- [31] – Mucksavage J. J. and Lingtak-Neander C.; Dietary Supplement Interactions With Medication; Handbook of Drug-Nutrient Interactions; 11, 217-240 (2004).
- [32] – Cott, J.; Interaction of herbs with other Medicines; The example of St John’s wort; Dietary Supplements of Plant Origin; A nutrition and health approach; Taylor & Francis (2003).
- [33] – www.weightexchange.com (30 de Março de 2011).

- [34] – Soni G.M., Carabin I.G., Griffiths J.C., Burdock G.A., Safety of ephedra: lessons learned. *Toxicology Letters*. 2004;150:97-110.
- [35] – WHO. *Herba Ephedra*. Geneva: World Health Organization; 1999.
- [36] – Kristel D., Westertep K.R., Westertep-Plantenga M.S., Obesity and thermogenesis related to the consumption of caffeine, ephedrine, capsaicin, and green tea. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2007;292:R77- R85.
- [37] – Hoffman B.B., Lefkowitz R.J., *Catecholamines and sympathomimetic drugs*. McGraw Hill ed. New York 1996.
- [38] – Doyle H, Kargin M., Herbal stimulant containing ephedrine has also caused psychosis. *British Medical Journal*. 1996 Sep 21;313(7059):756.
- [39] – Jacobs KM, Hirsch KA., Psychiatric complications of Ma-huang. *Psychosomatics*. 2000 Jan-Feb;41(1):58-62.
- [40] – Tormey W.P., Bruzzi A., Acute psychosis due to the interaction of legal compounds-- ephedra alkaloids in 'viguer fit' tablets, caffeine in 'red bull' and alcohol. *Medicine, science, and the law*. 2001 Oct;41(4):331-6.
- [41] – Zaacks S.M., Klein L., Tan C.D., Rodriguez E.R., Leikin J.B., Hypersensitivity myocarditis associated with ephedra use. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1999;37(4):485-9.
- [42] – Wettach G.E., Falvey S.G., A mysterious blood pressure increase in a drilling Naval reservist. *Military Medicine*. 2002 June;167(6):521-3.
- [43] – Theoharides T.C., Sudden death of a healthy college student related to ephedrine toxicity from a ma huang-containing drink. *Journal of clinical psychopharmacology*. 1997 Oct;17(5):437-9.
- [44] – Onuigbo M., Alikhan M., Over-the-counter sympathomimetics: a risk factor for cardiac arrhythmias in pregnancy. *Southern Medicinal Journal*. 1998 Dec;91(12):1153-5.
- [45] – Pederson K.J., Kuntz D.H., Garbe G.J. Acute myocardial ischemia associated with ingestion of bupropion and pseudoephedrine in a 21-year-old man. *The Canadian journal of cardiology*. 2001 May;17(5):599-601.

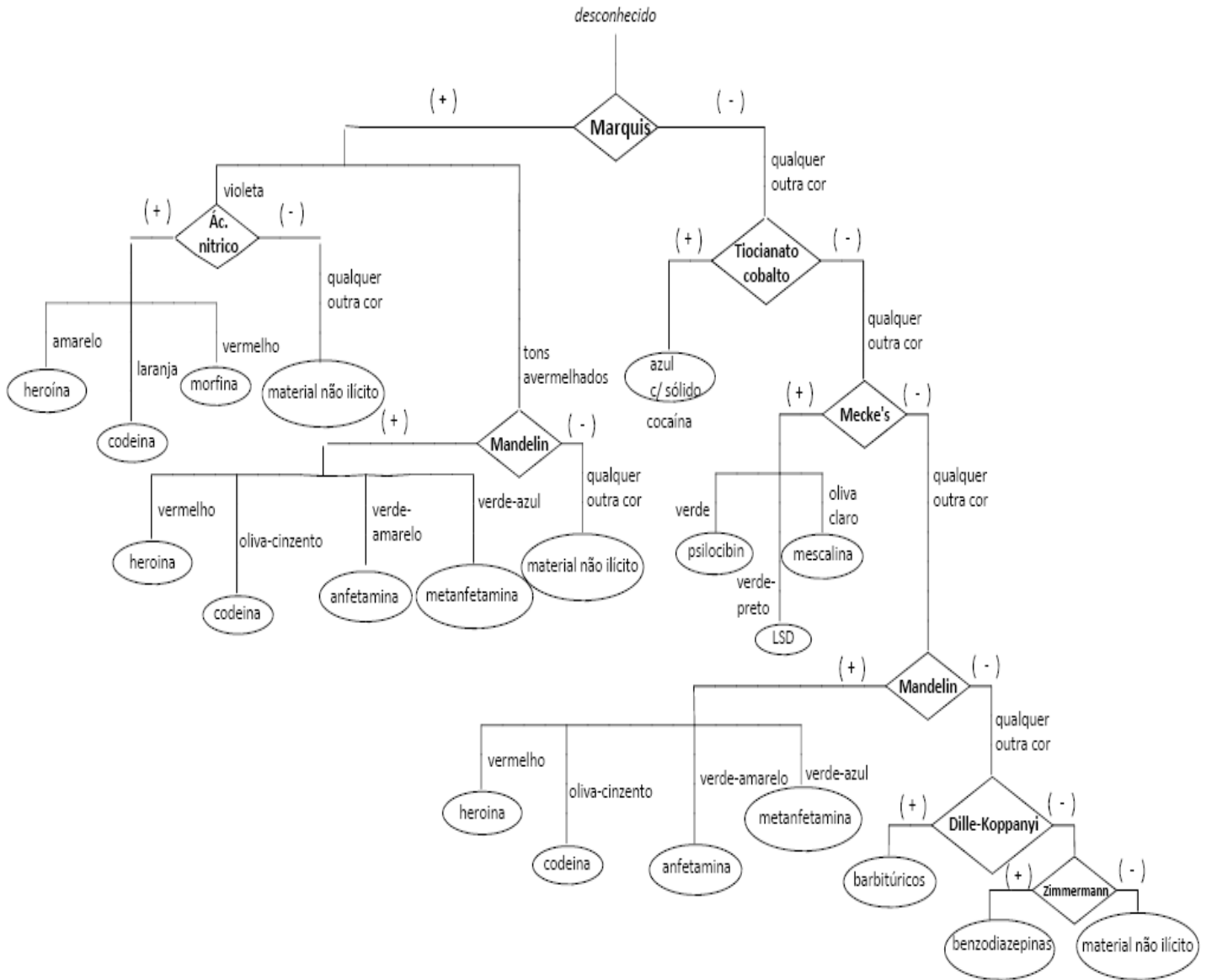
- [46] – Vahedi K., Domigo V., Amarenco P., Bousser M.G. Ischaemic stroke in a sportsman who consumed MaHuang extract and creatine monohydrate for body building. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2000 Jan;68(1):112-3.
- [47] – <http://www.intox.org/databank/documents/pharm/methampt/pim334.htm> (2 de Março 2011).
- [48] – <http://www.emedicine.com/EMERG/topic859.htm> dia (4 de Março de 2011).
- [49] – <http://www.nhtsa.dot.gov/people/injury/research/job185drugs/methamphetamine.htm> (17 de Março de 2011).
- [50] – Manske, R. H. F.; Johnson, T. B. *Journal of the American Chemical Society*. 1929;51: 580.
- [51] – <http://en.wikipedia.org/wiki/methamphetamine> (17 de Março de 2011).
- [52] – <http://www.aapsj.org/view.asp?art=aapsj080238> (4 de Março de 2011).
- [53] – <http://www.aapsj.org/view.asp?art=aapsj080248> (4 de Março de 2011).
- [54] - http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=ShowDetailView&TermToSearch=17565561&ordinalpos=6&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum (18 de Março de 2011).
- [55] – Brunton, Laurence L.; Lazo, Jonh S.; Parker, Keith L.; Goodman & Gilman; As bases farmacológicas da terapêutica; McGraw Hill, 2006; 11ªedição.
- [56] – Deluca, Paolo et. al: Mephedrone Report: Psychonautweb mapping research Project; March 2009.
- [57] – European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction: Risk assessment report of a new psychoactive substance: 4-methylmethcathinone (mephedrone); July 2010.
- [58] – Federal Register: Dietary Supplements Containing Ephedrine Alkaloids; Proposed Rule 1997 (62:107).

- [59] – Hall A.P. and Henry J.A., Acute toxic effects of ‘Ecstasy’ (MDMA) and related compounds: overview of pathophysiology and clinical management *BJA* 96(6): 678–85 (2006).
- [60] – Capela, João Paulo, et. al.: Neurotoxicity of Ecstasy Metabolites in Rat Cortical Neurons, and Influence of Hyperthermia *JPET* 316:53–61, 2006.
- [61] – Mattei, R.; Carlini, E.A.: A comparative study of the anorectic and behavioral effects of fenproporex on male and female rats. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, São Paulo, v. 29, n. 8, p. 1025-1030, (1996).
- [62] – <http://www.dietspotlight.com/fenproporex-review> (13 de Maio de 2011).
- [63] – Trevisan M.; Brito, C.S. F.; Levantamento sobre o consumo dos medicamentos controlados de 2004 a 2077 na cidade de Palmas. *Revista Integralização Universitária*, Palmas, v. 1, n. 3, p. 11-16, (2008).
- [64] – Jickells, Sue; *Clarke's Analytical Forensic Toxicology* - Pharmaceutical Press, v.1, p. 60-77.
- [65] – Bell, Suzanne; *Forensic Chemistry*, Prentice Hall, 1 edition, July 2005.
- [66] – Ternes, T. A. and Joss A. (2007): Target Compounds: pharmaceuticals and personal cares products. Human pharmaceuticals, hormonas and fragrances: The challenge of micropollutants in urban water management. London, IWA Publishing.
- [67] – <http://www.calvicioforum.saude.ws> (16 de Maio de 2011).
- [68] – *The New England Journal of Medicine*, v. 347, n. 25, p. 2073-2076, Dec. 2002.
- [69] – Nappo, S. et al.; Prescription of anorectic and benzodiazepine drugs through notification B prescriptions in Natal, Rio Grande do Norte, Brazil; *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*; v.46, n. 2, Jun 2010.
- [70] – <http://www.saude.ig.com.br> (16 de Maio de 2011).
- [71] – <http://www.wallstreetfitness.com.br> (16 de Maio de 2011).




















6 – Anexos

Anexo 1: Esquema de análise para a identificação das drogas pelos testes presuntivos

ESQUEMA DE ANALISE



Anexo 2: Amostras analisadas em versão concentrada

| | | | | |
|---|---|---|--|---|
| F_12_10_10  | SU_20_9_10  | E_25_10_10  | FF_25_10_10  | DB_25_10_10  |
| X_25_10_10  | SP_24_11_10  | B_24_11_10  | AP_24_11_10  | LN_22_11_10  |
| RB_22_11_10  | NB_22_11_10  | LB_24_11_10  | CF_24_11_10  | MS_24_11_10  |
| FPB_31_1_11  | FPR_31_1_11  | BM_9_12_10  | PU_24_11_10  | |

Anexo 3: Cromatogramas de IE da amostra F_12_10_10

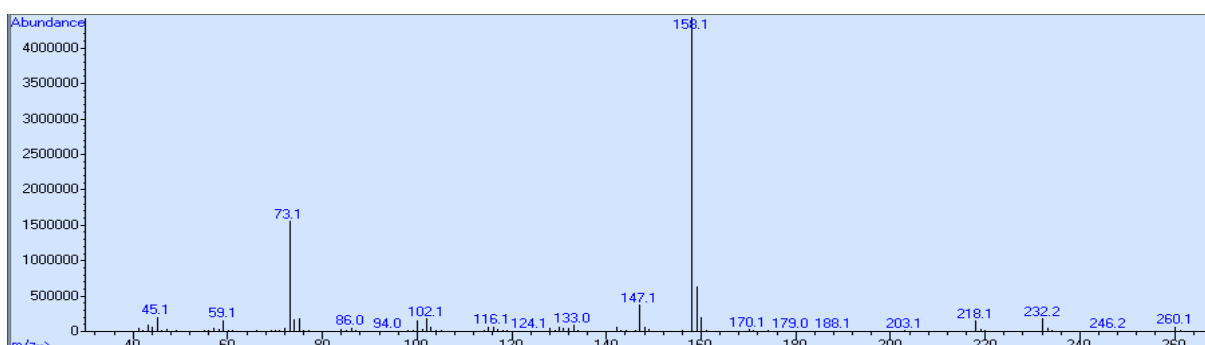


Figura 6.1: Espectro de massa de IE do metabolito I da amostra F_12_10_10

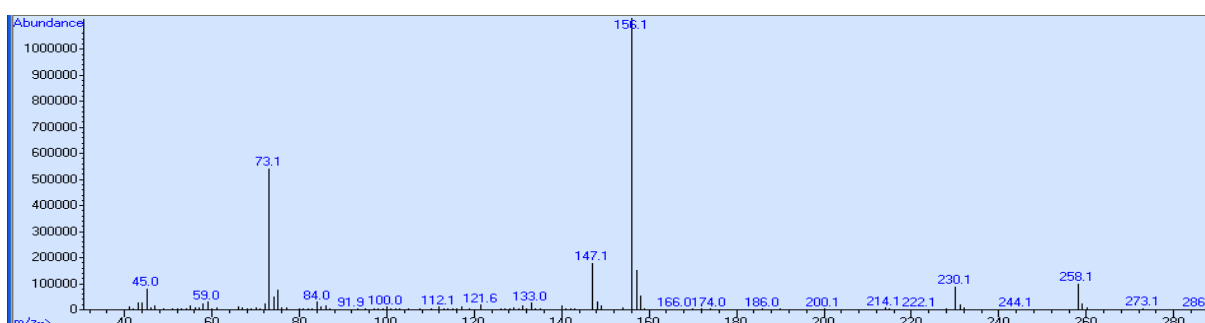


Figura 6.2: Espectro de massa de IE do metabolito II da amostra F_12_10_10

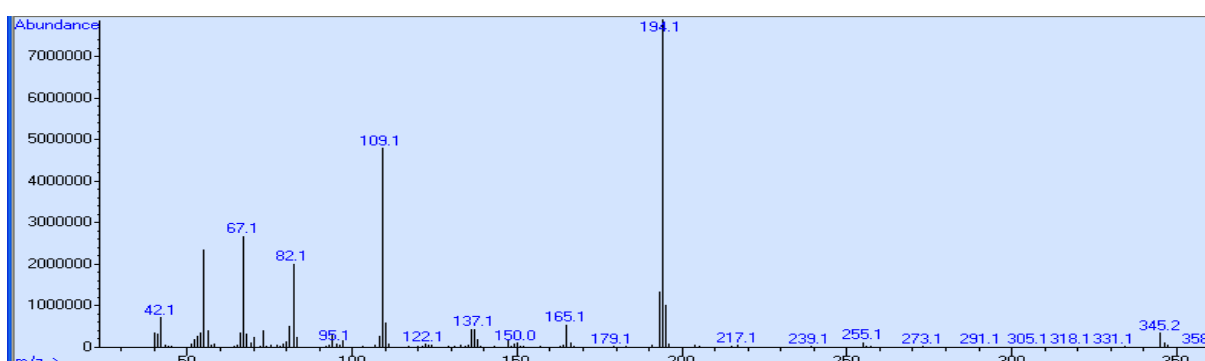


Figura 6.3: Espectro de massa de IE do metabolito III da amostra F_12_10_10

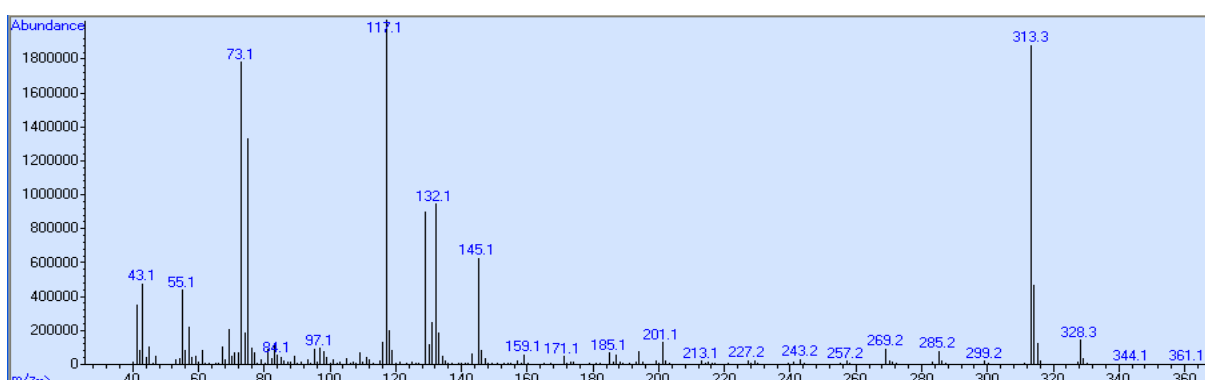


Figura 6.4: Espectro de massa de IE do metabolito IV da amostra F_12_10_10

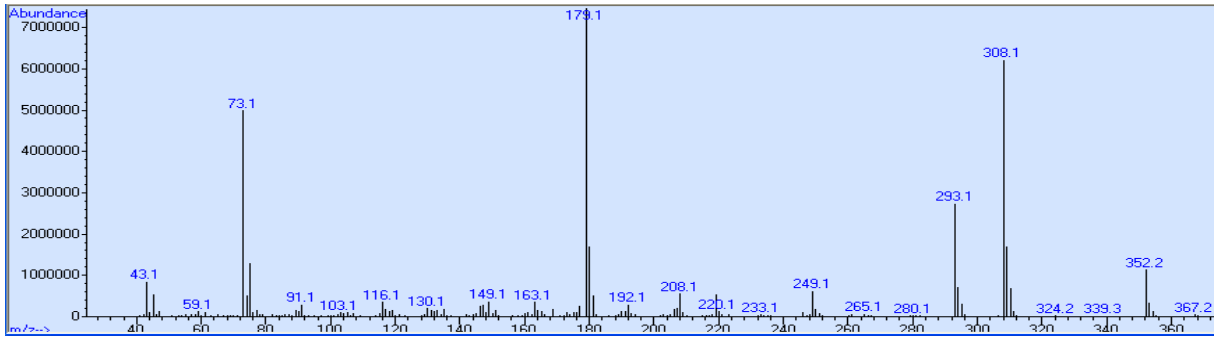


Figura 6.5: Espectro de massa de IE do metabolito V da amostra F_12_10_10

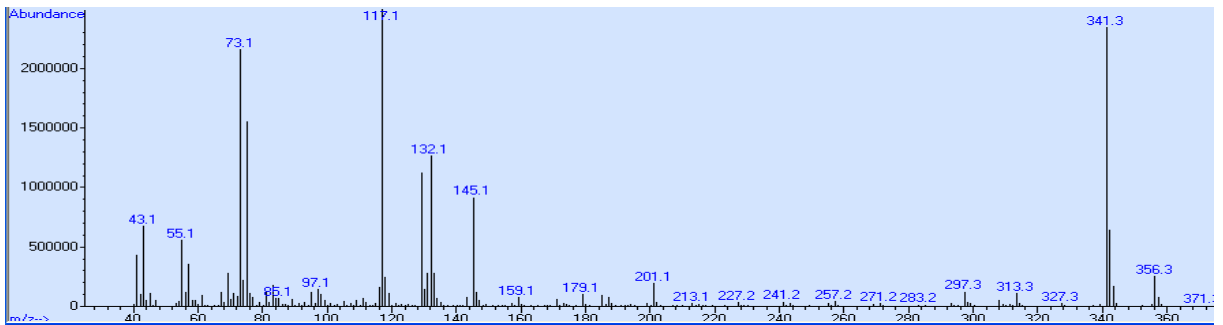


Figura 6.6: Espectro de massa de IE do metabolito VI da amostra F_12_10_10

Anexo 4: Cromatogramas de IE da amostra SU_20_9_10

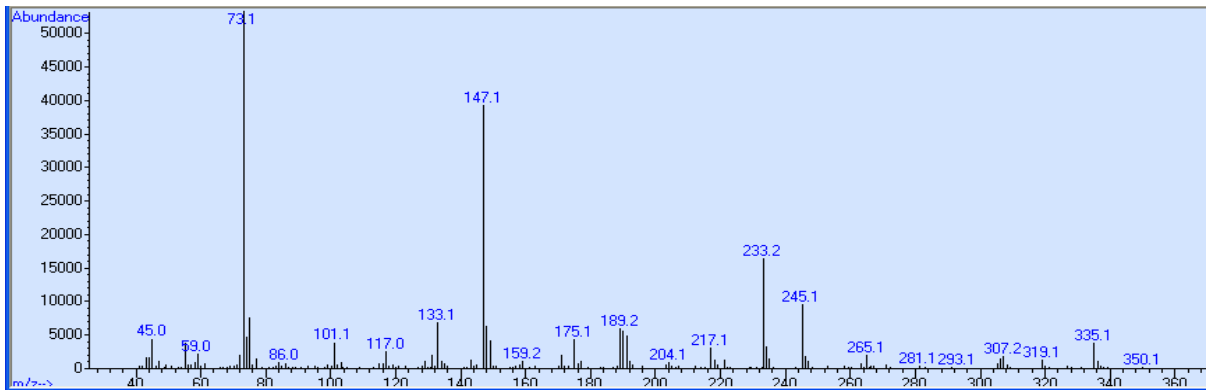


Figura 6.7: Espectro de massa de IE do metabolito I da amostra SU_20_9_10

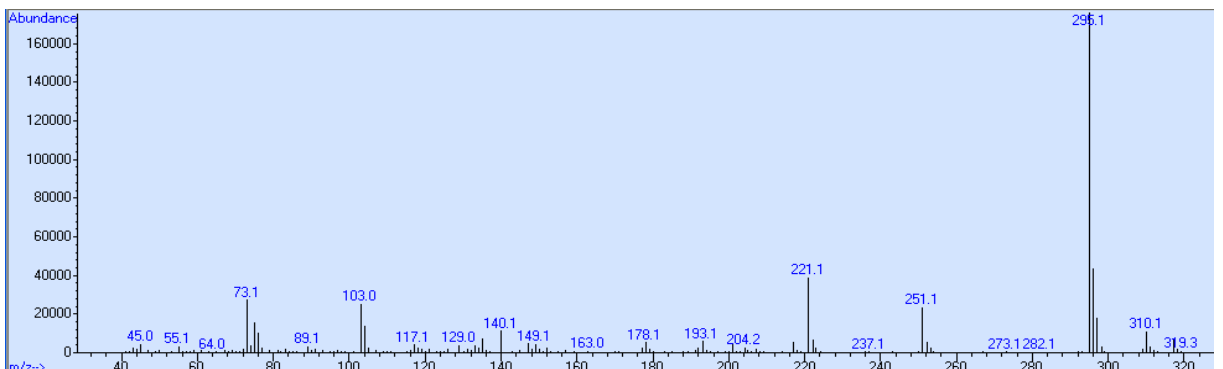


Figura 6.8: Espectro de massa de IE do metabolito II da amostra SU_20_9_10

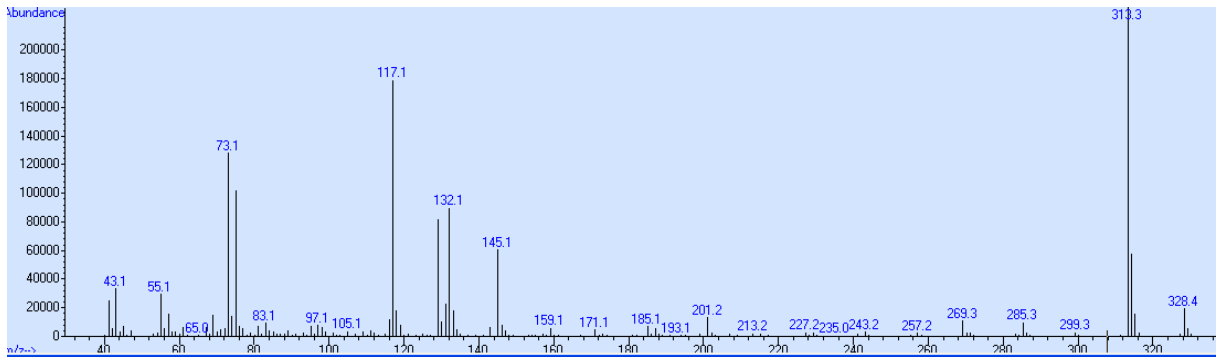


Figura 6.9: Espectro de massa de IE do metabolito III da amostra SU_20_9_10

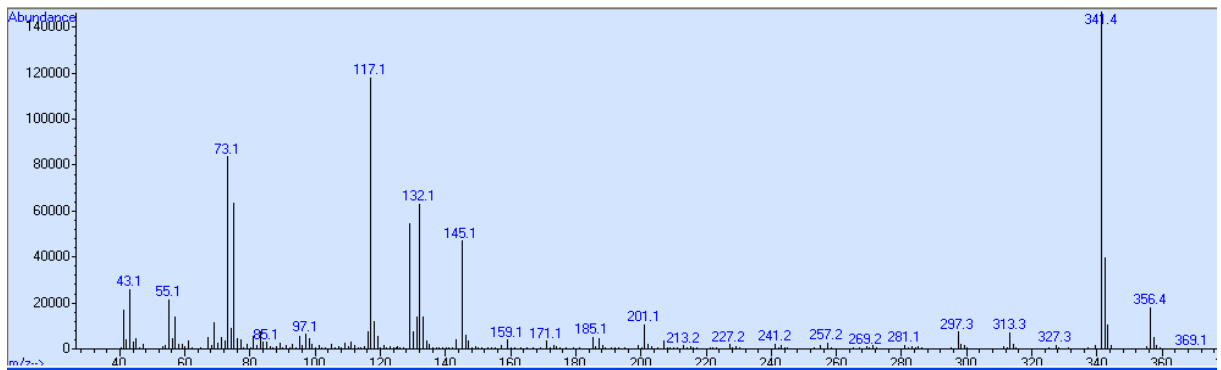


Figura 6.10: Espectro de massa de IE do metabolito IV da amostra SU_20_9_10

Anexo 5: Cromatogramas de IE da amostra E_25_10_10

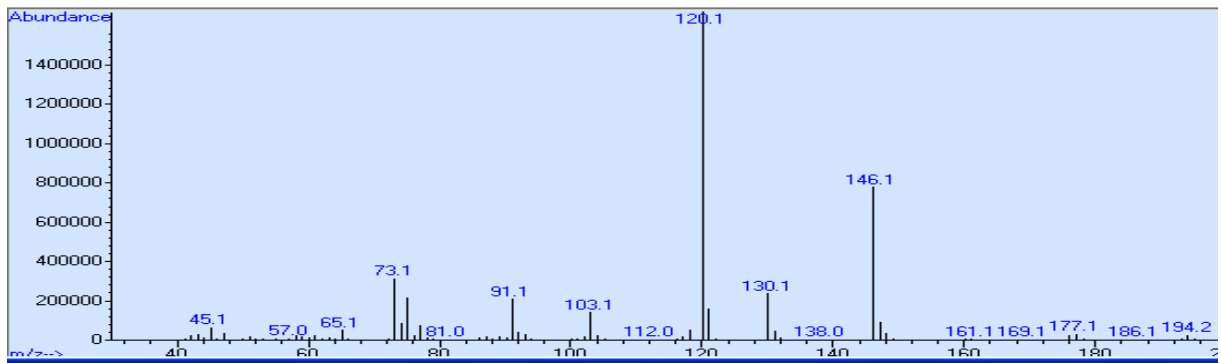


Figura 6.11: Espectro de massa de IE do metabolito II da amostra E_25_10_10

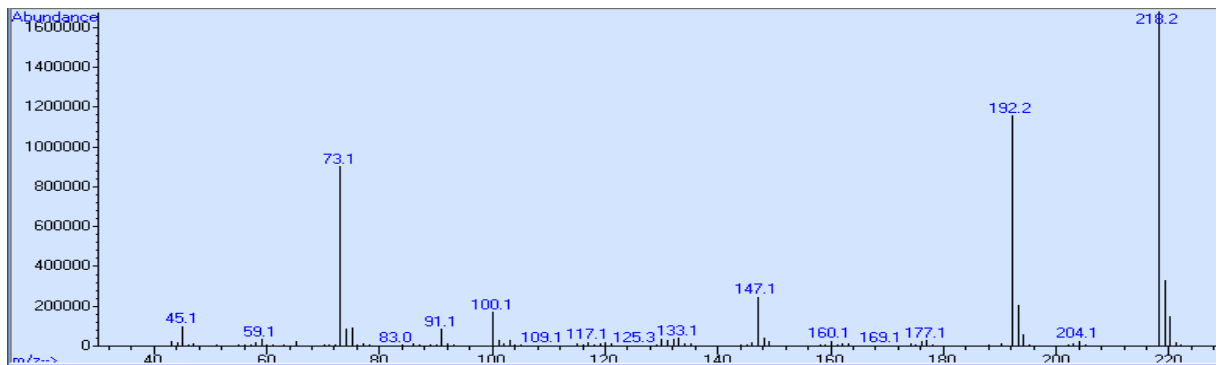


Figura 6.12: Espectro de massa de IE do metabolito III da amostra E_25_10_10

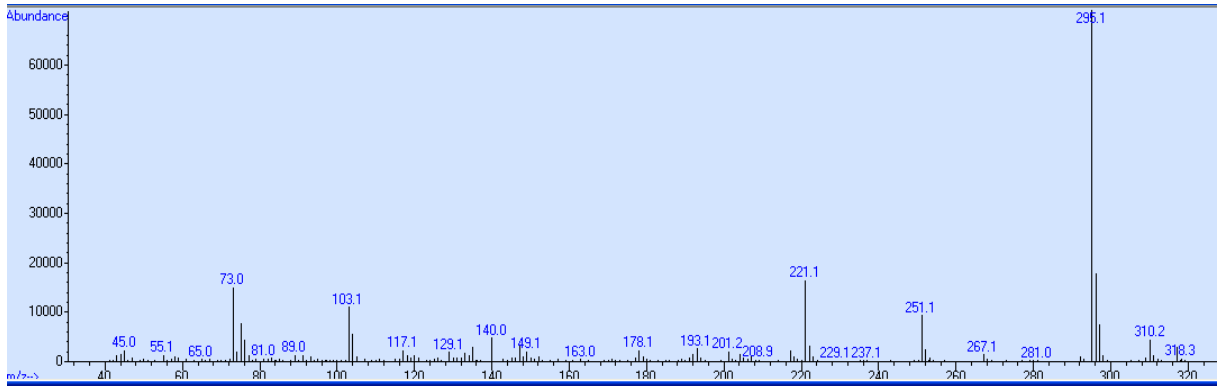


Figura 6.13: Espectro de massa de IE do metabolito IV da amostra E_25_10_10

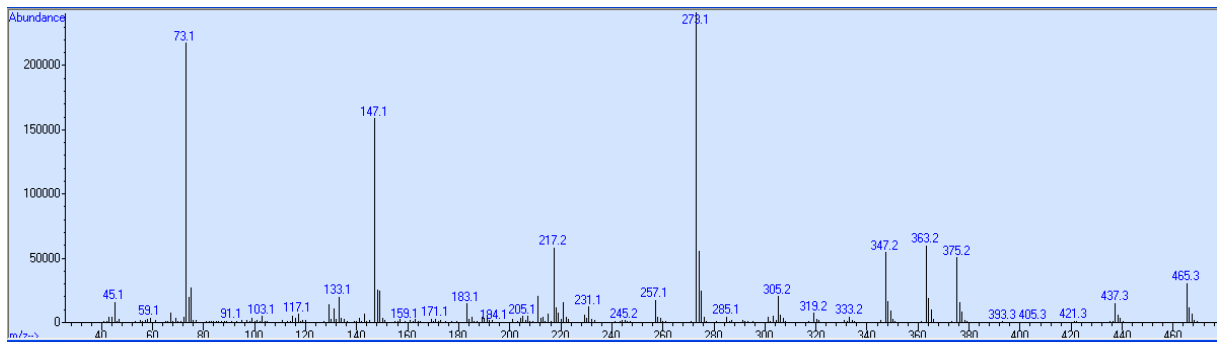


Figura 6.14: Espectro de massa de IE do metabolito V da amostra E_25_10_10

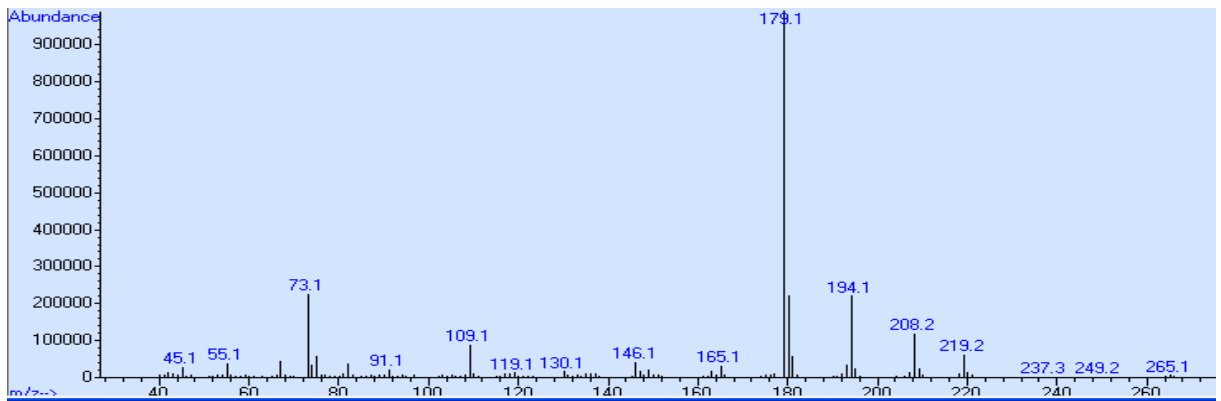


Figura 6.15: Espectro de massa de IE do metabolito VI da amostra E_25_10_10

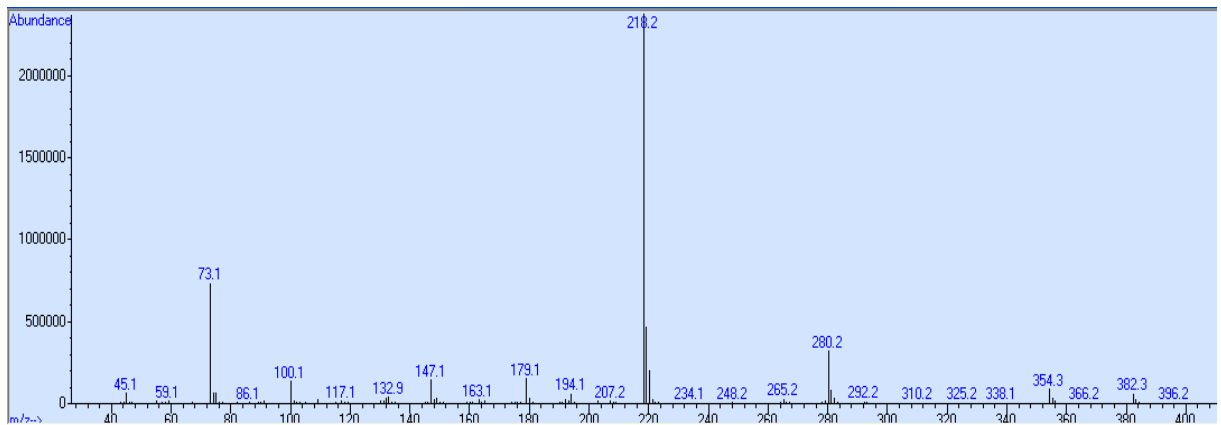


Figura 6.16: Espectro de massa de IE do metabolito VII da amostra E_25_10_10

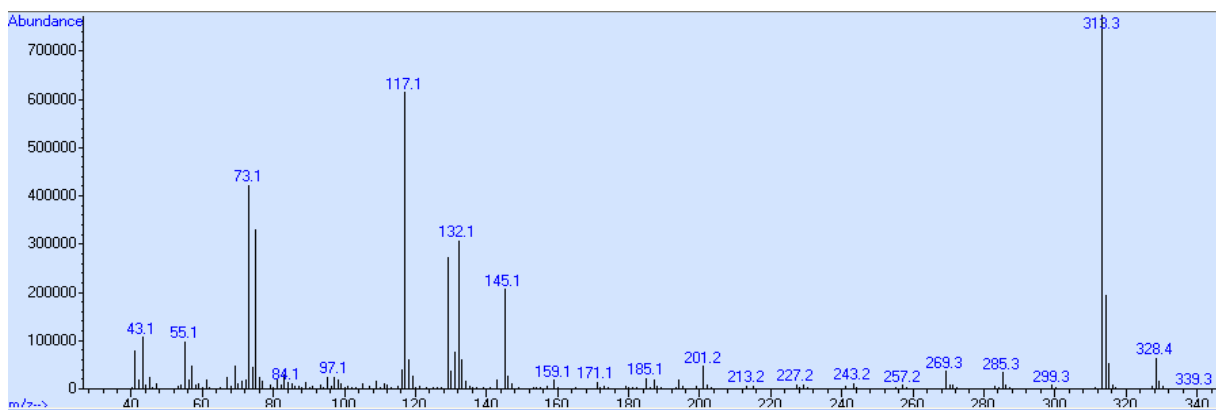


Figura 6.17: Espectro de massa de IE do metabolito VIII da amostra E_25_10_10

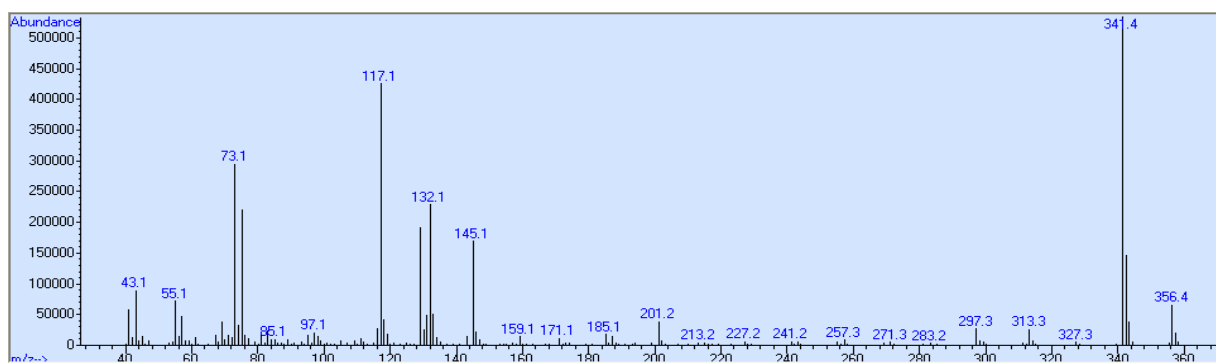


Figura 6.18: Espectro de massa de IE do metabolito IX da amostra E_25_10_10

Anexo 6: Cromatogramas de IE da amostra FF_25_10_10

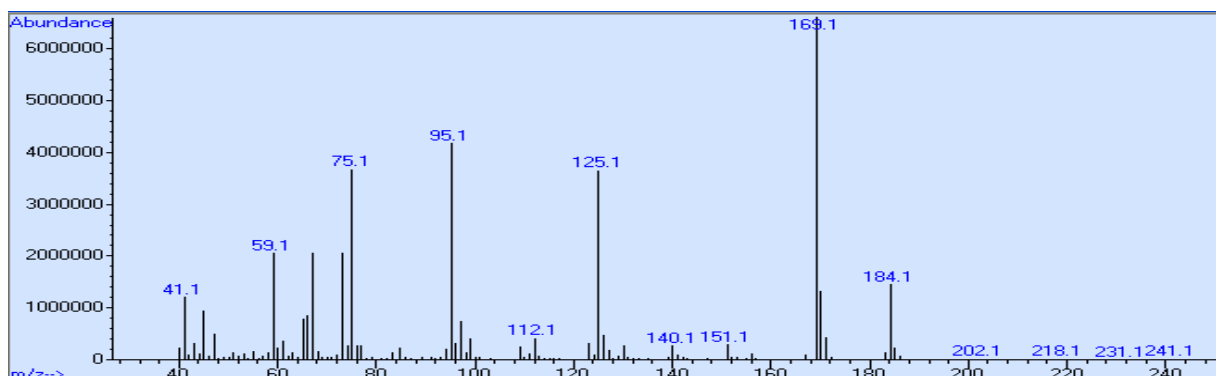


Figura 6.19: Espectro de massa de IE do metabolito I da amostra FF_25_10_10

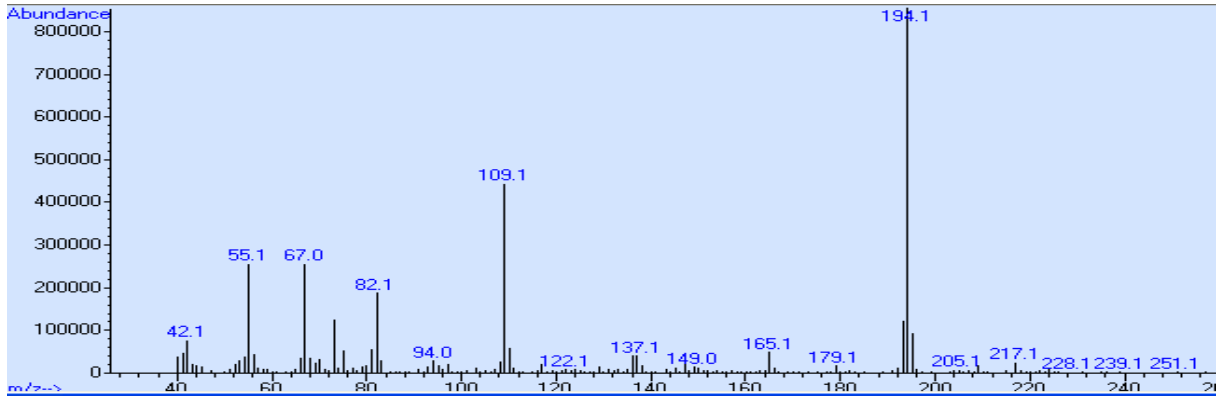


Figura 6.20: Espectro de massa de IE do metabolito II da amostra FF_25_10_10

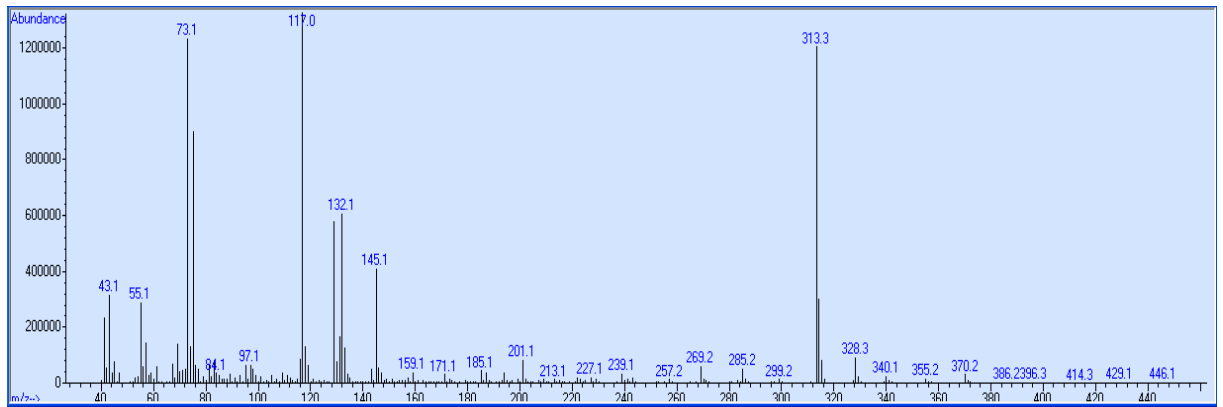


Figura 6.21: Espectro de massa de IE do metabolito III da amostra FF_25_10_10

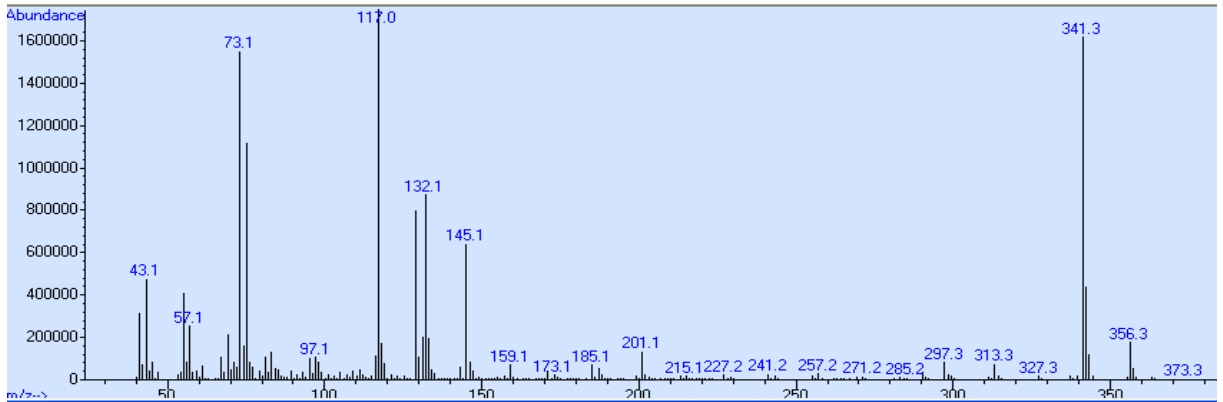


Figura 6.22: Espectro de massa de IE do metabolito IV da amostra FF_25_10_10

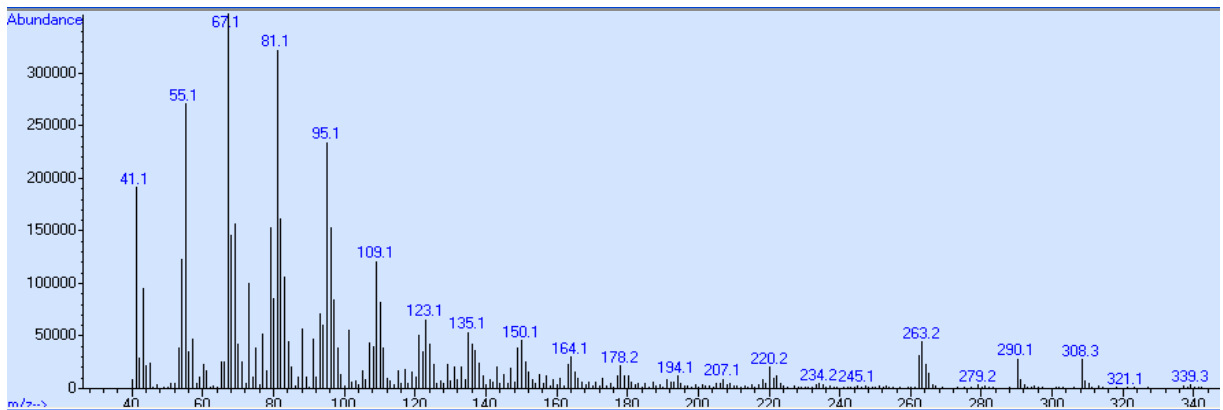


Figura 6.23: Espectro de massa de IE do metabolito V da amostra FF_25_10_10

Anexo 7: Cromatogramas de IE da amostra DB_25_10_10

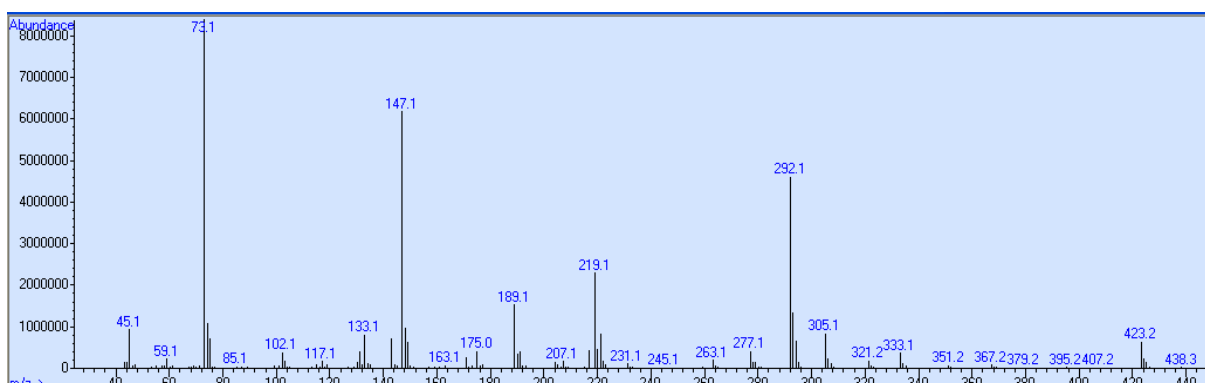


Figura 6.24: Espectro de massa de IE do metabolito I da amostra DB_25_10_10

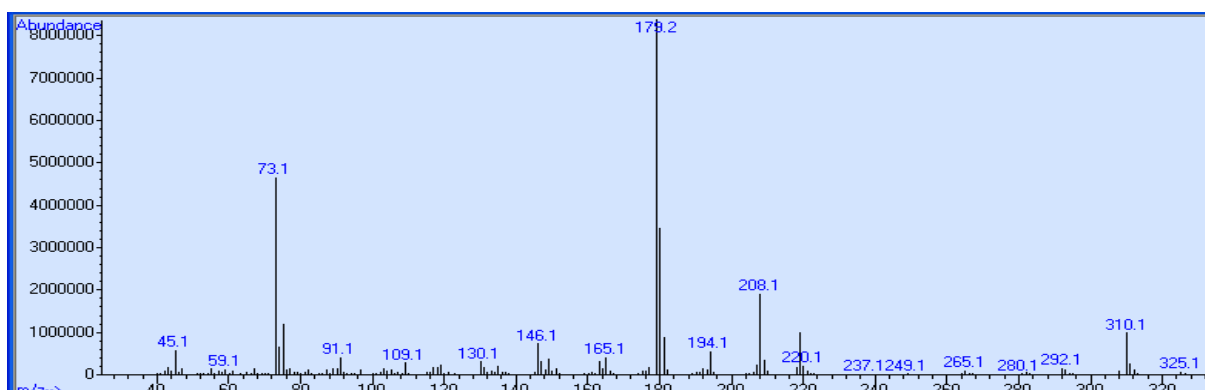


Figura 6.25: Espectro de massa de IE do metabolito II da amostra DB_25_10_10

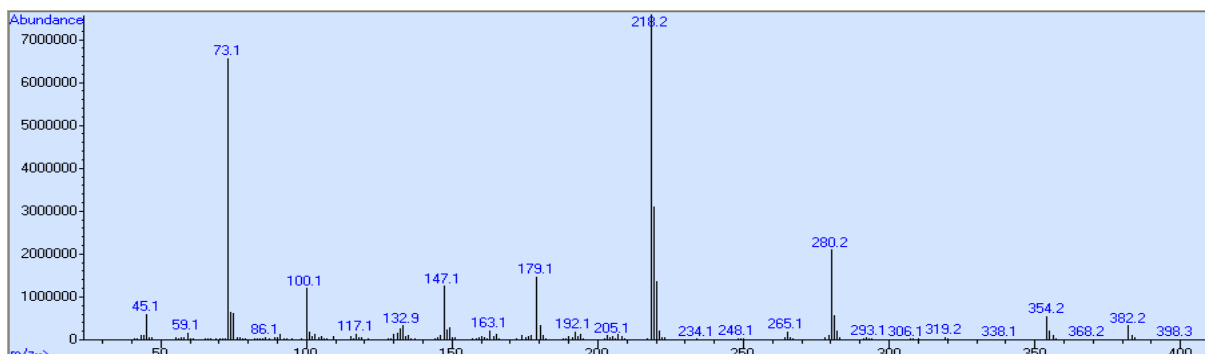


Figura 6.26: Espectro de massa de IE do metabolito III da amostra DB_25_10_10

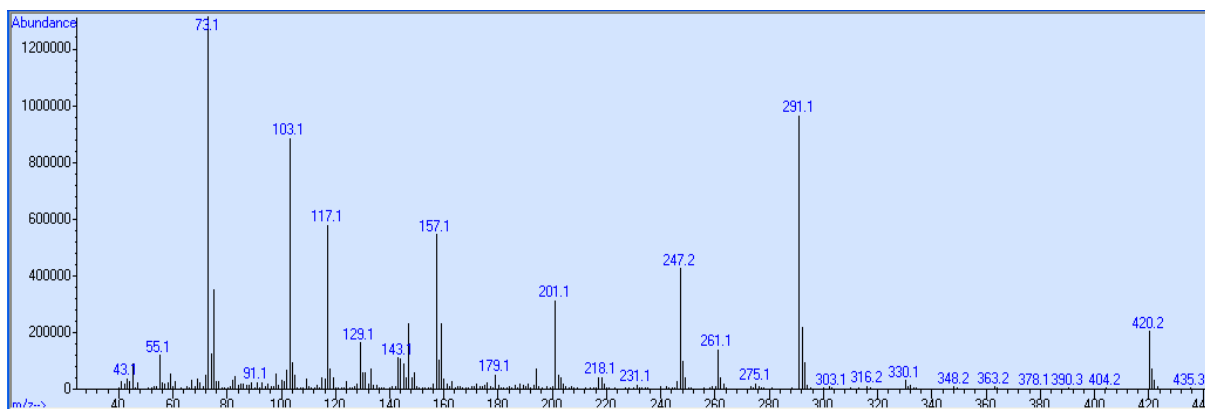


Figura 6.27: Espectro de massa de IE do metabolito IV da amostra DB_25_10_10

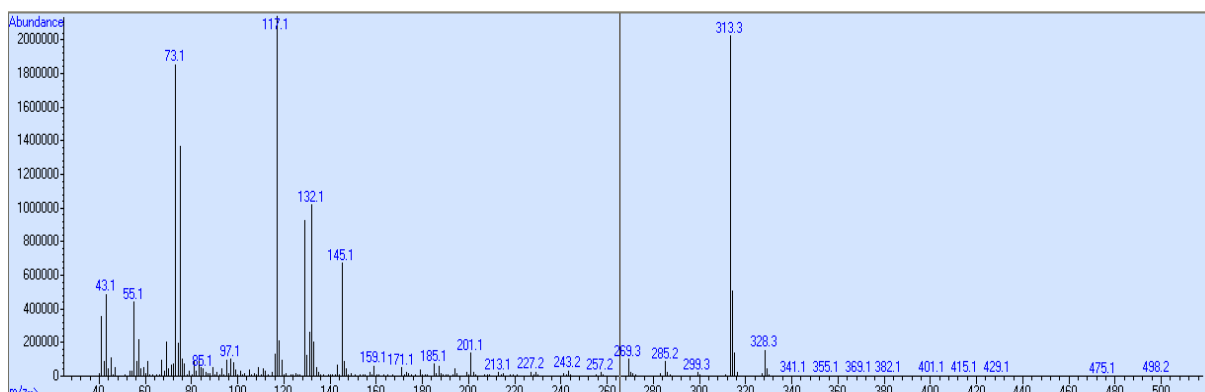


Figura 6.28: Espectro de massa de IE do metabolito V da amostra DB_25_10_10

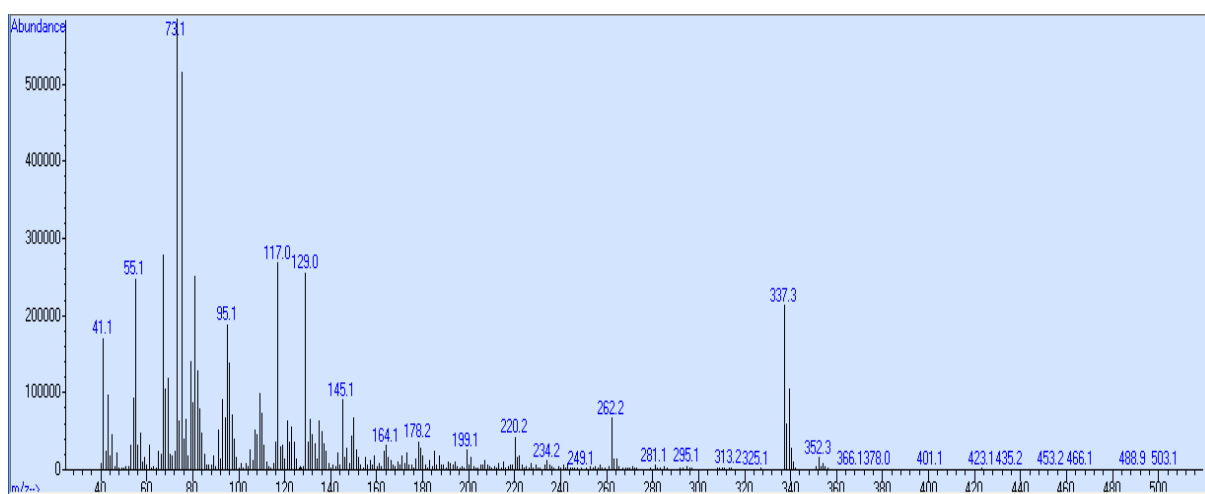


Figura 6.29: Espectro de massa de IE do metabolito VI da amostra DB_25_10_10

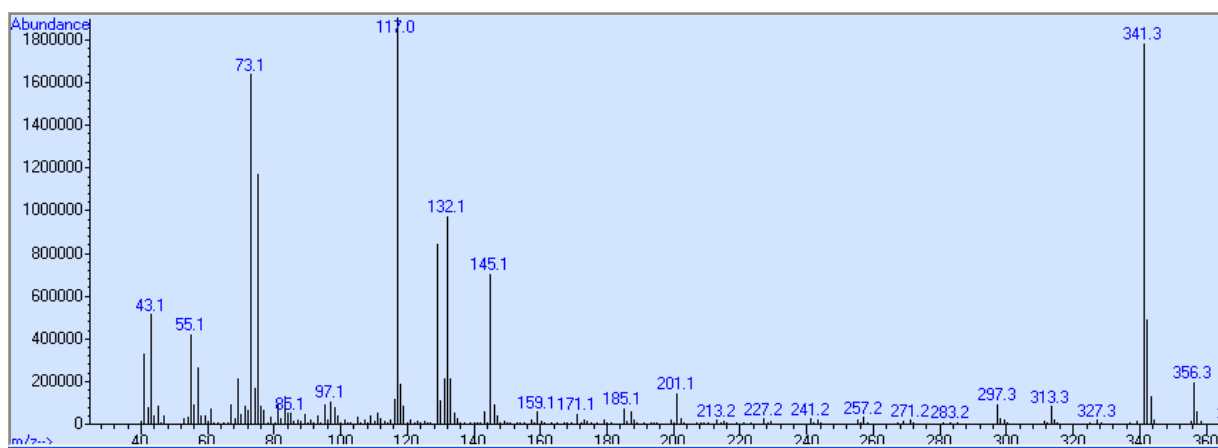


Figura 6.30: Espectro de massa de IE do metabolito VII da amostra DB_25_10_10

Anexo 8: Cromatogramas de IE da amostra X_25_10_10

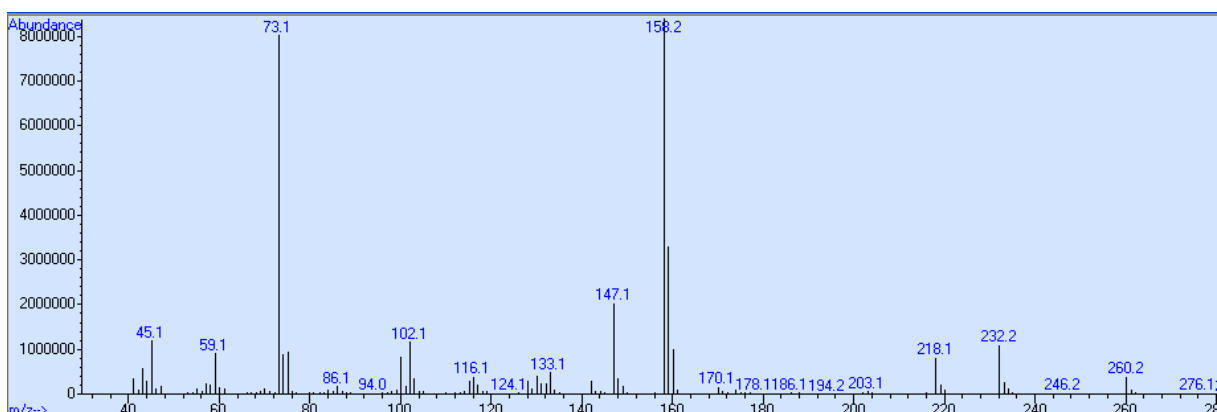


Figura 6.31: Espectro de massa de IE do metabolito I da amostra X_25_10_10

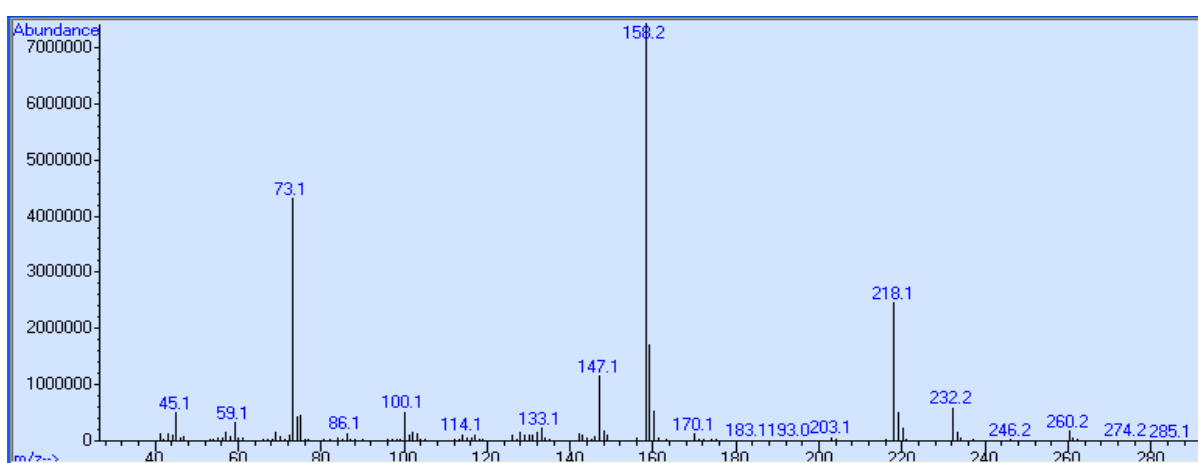


Figura 6.32: Espectro de massa de IE do metabolito II da amostra X_25_10_10

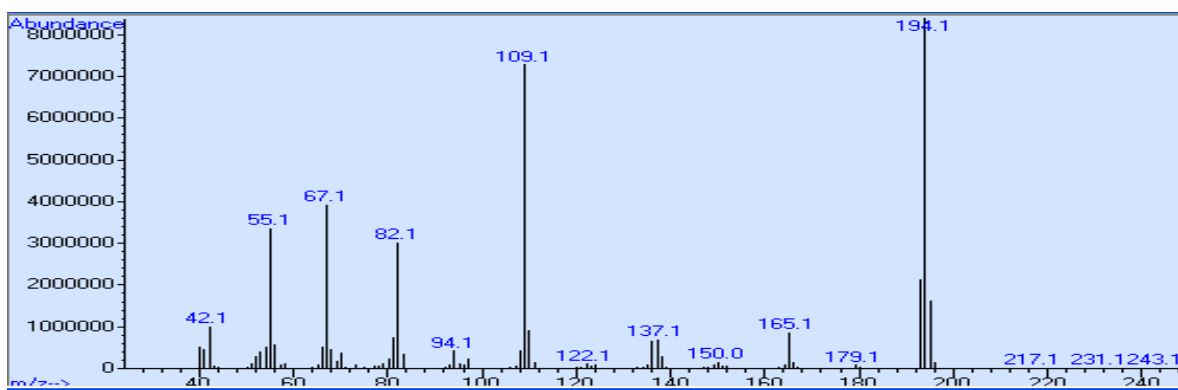


Figura 6.33: Espectro de massa de IE do metabolito III da amostra X_25_10_10

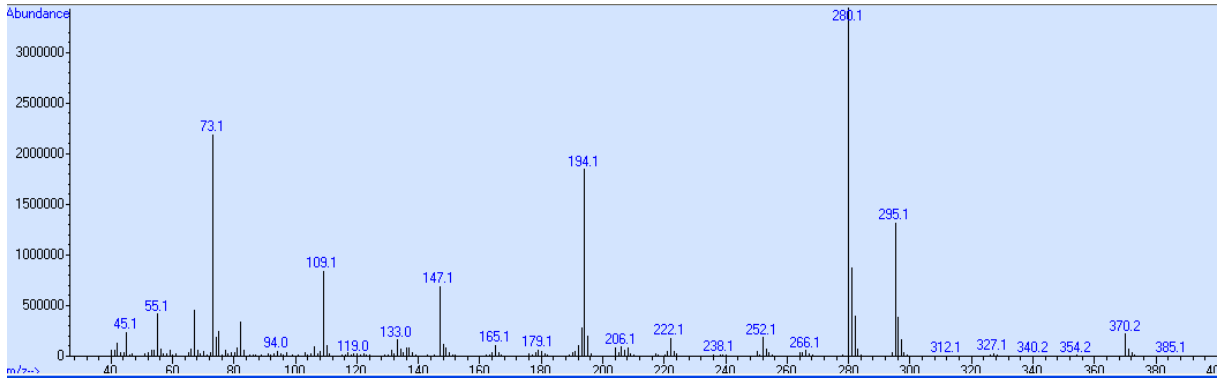


Figura 6.34: Espectro de massa de IE do metabolito IV da amostra X_25_10_10

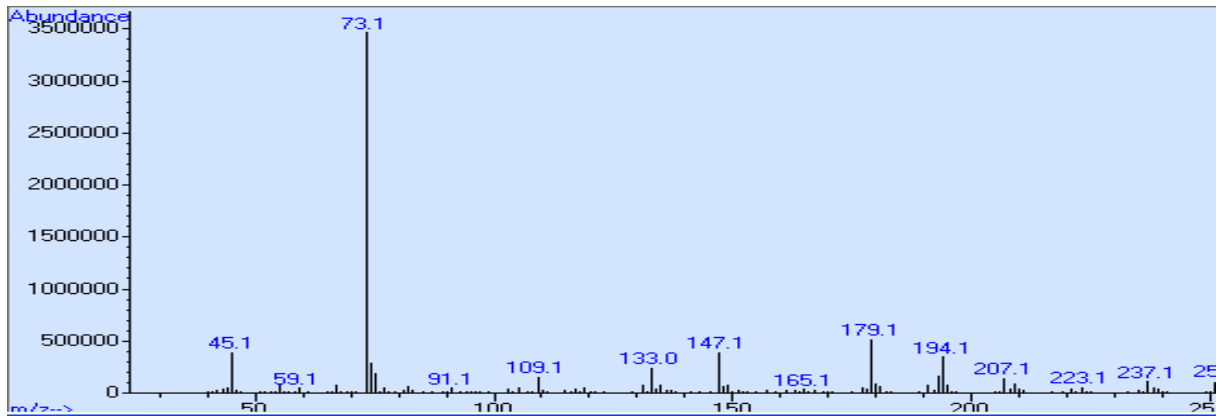


Figura 6.35: Espectro de massa de IE do metabolito V da amostra X_25_10_10

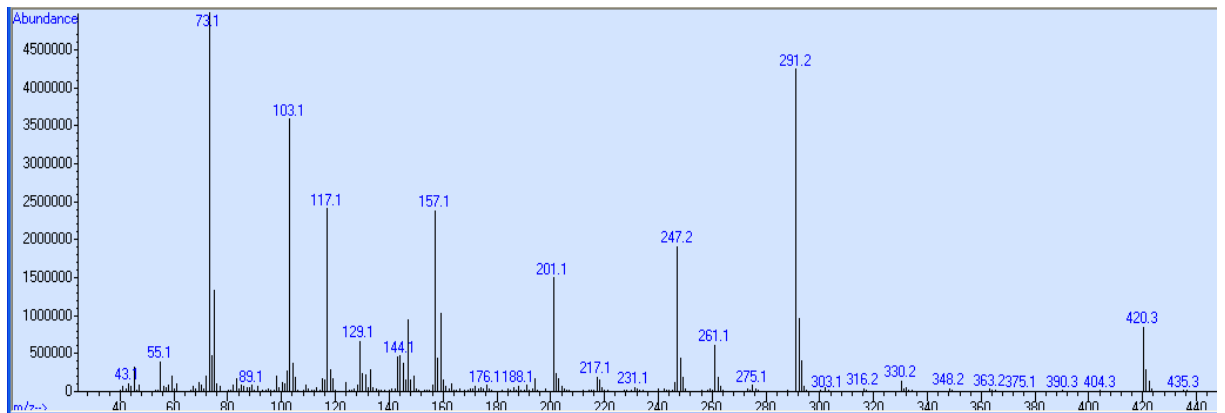


Figura 6.36: Espectro de massa de IE do metabolito VI da amostra X_25_10_10

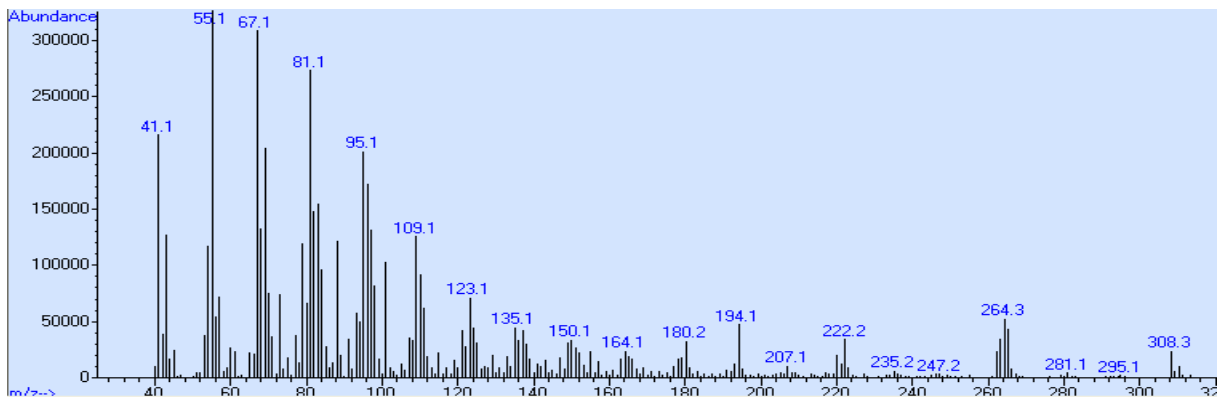


Figura 6.37: Espectro de massa de IE do metabolito VII da amostra X_25_10_10

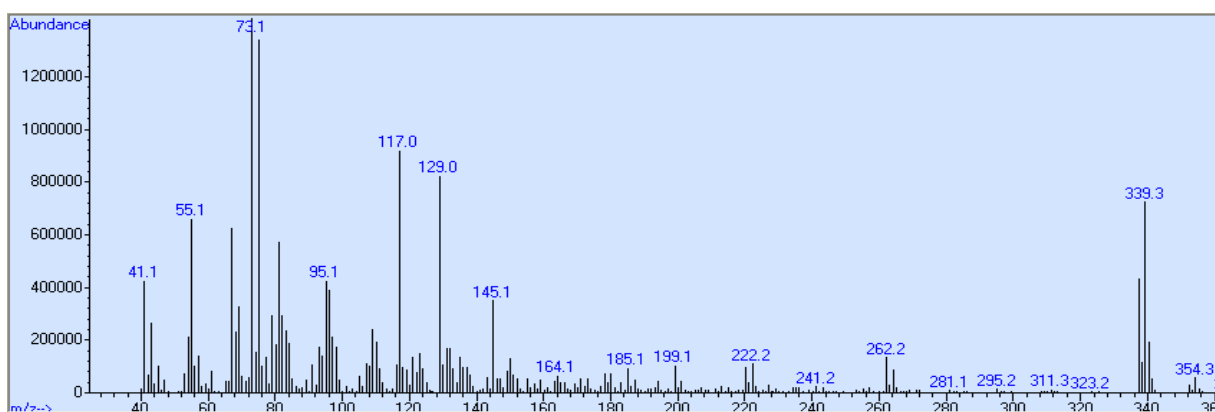


Figura 6.38: Espectro de massa de IE do metabolito VIII da amostra X_25_10_10

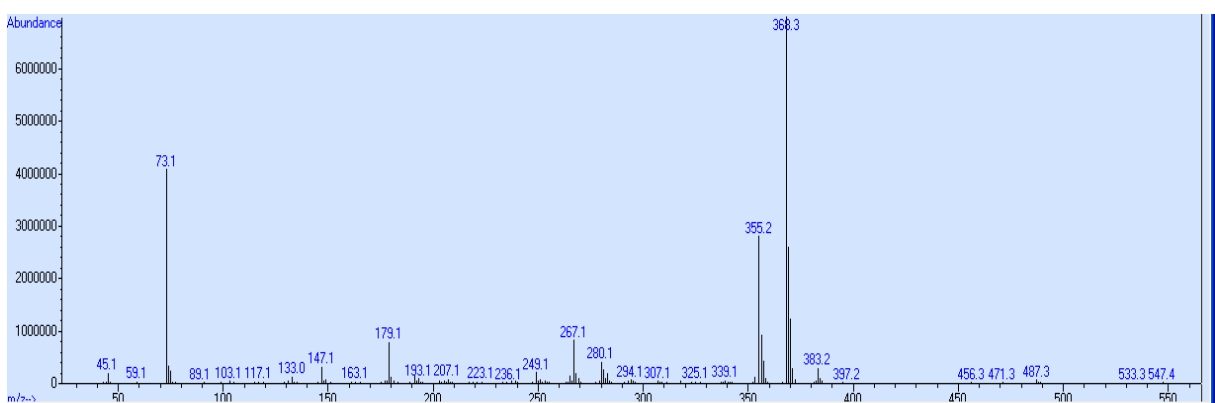


Figura 6.39: Espectro de massa de IE do metabolito IX da amostra X_25_10_10

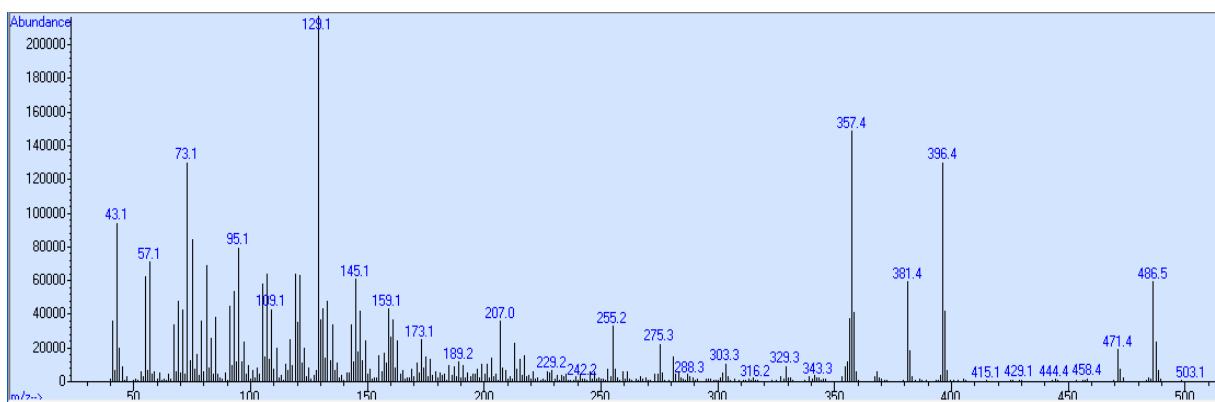


Figura 6.40: Espectro de massa de IE do metabolito X da amostra X_25_10_10

Anexo 9: Cromatogramas de IE da amostra SP_24_11_10

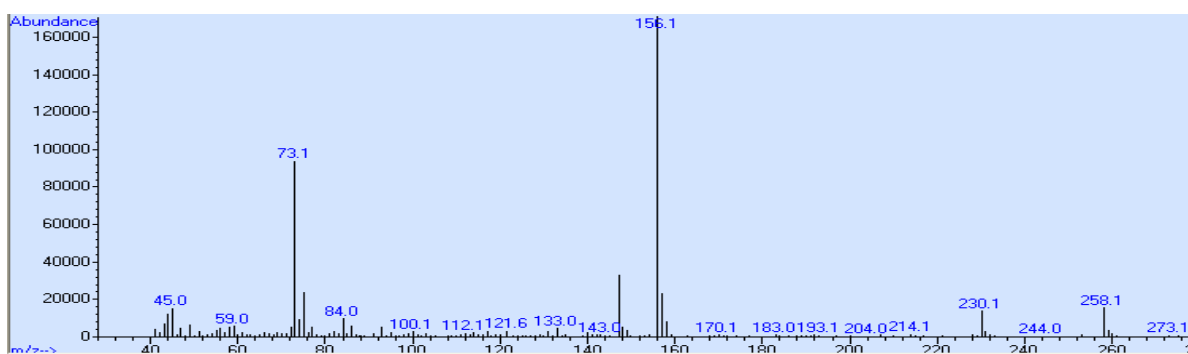


Figura 6.41: Espectro de massa de IE do metabolito I da amostra SP_24_11_10

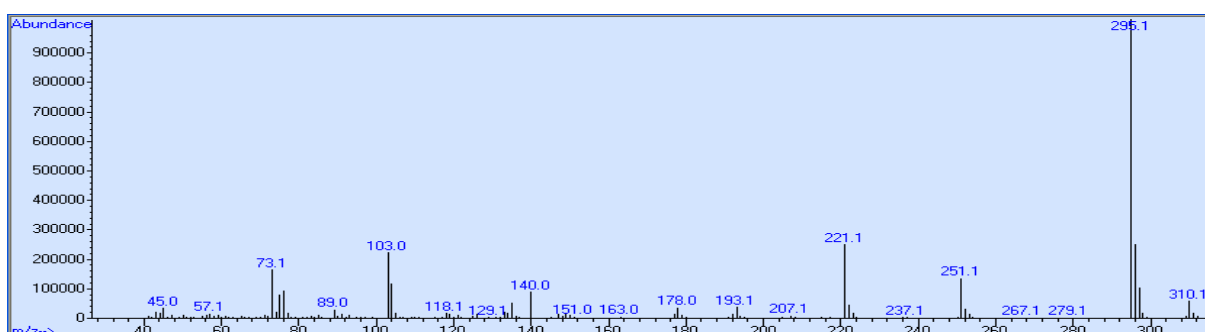


Figura 6.42: Espectro de massa de IE do metabolito II da amostra SP_24_11_10

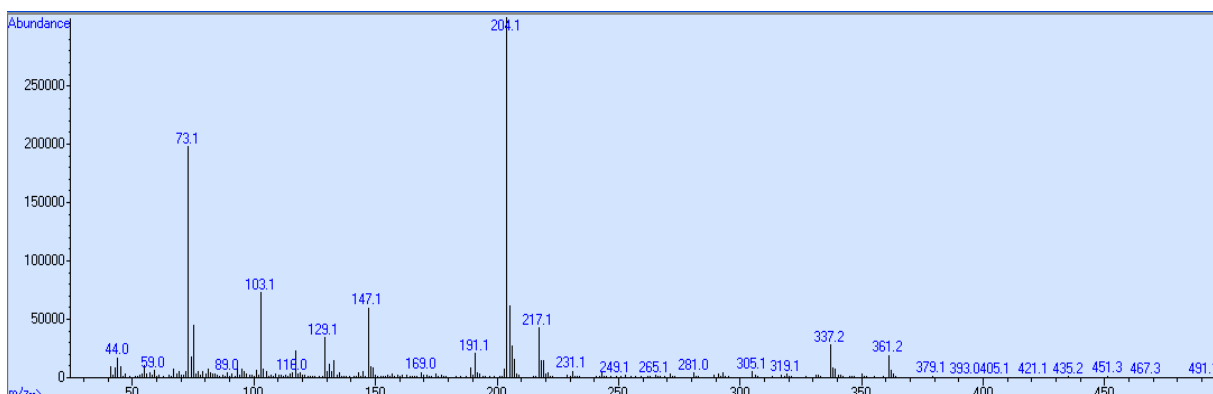


Figura 6.43: Espectro de massa de IE do metabolito III da amostra SP_24_11_10

Anexo 10: Cromatogramas de IE da amostra B_24_11_10

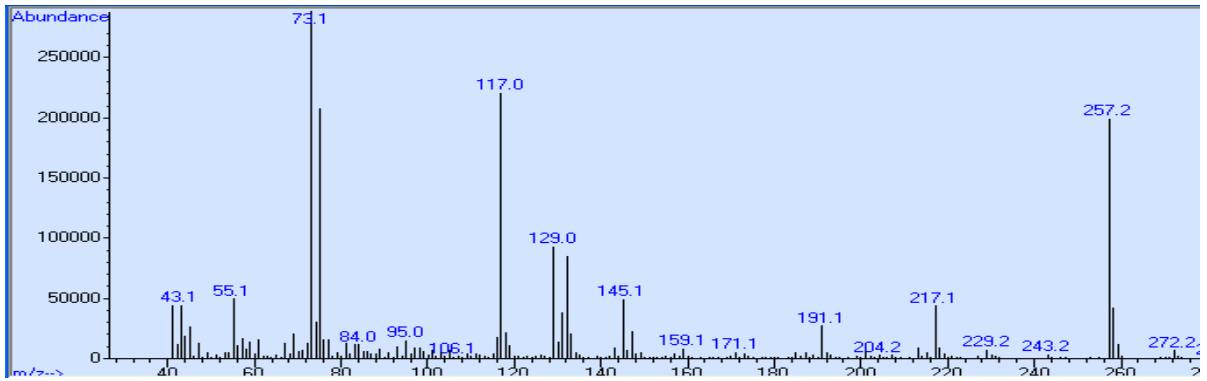


Figura 6.44: Espectro de massa de IE do metabolito I da amostra B_24_11_10

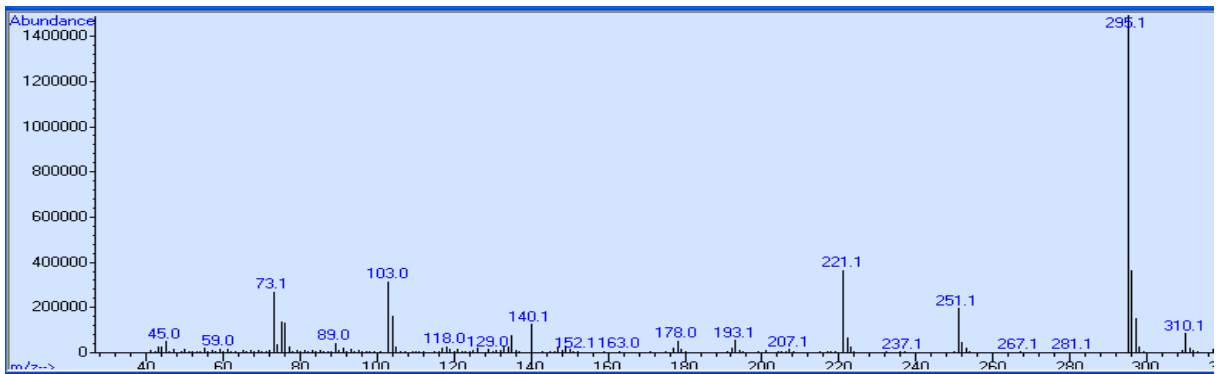


Figura 6.45: Espectro de massa de IE do metabolito II da amostra B_24_11_10

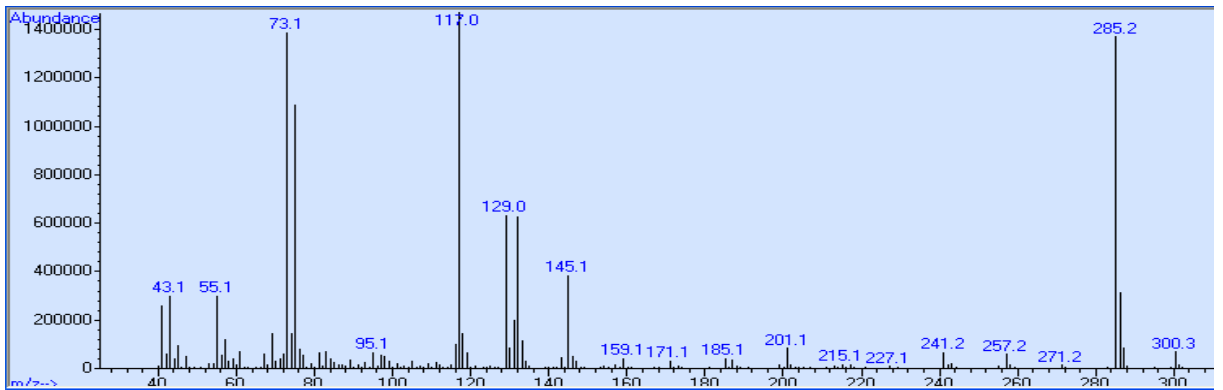


Figura 6.46: Espectro de massa de IE do metabolito III da amostra B_24_11_10

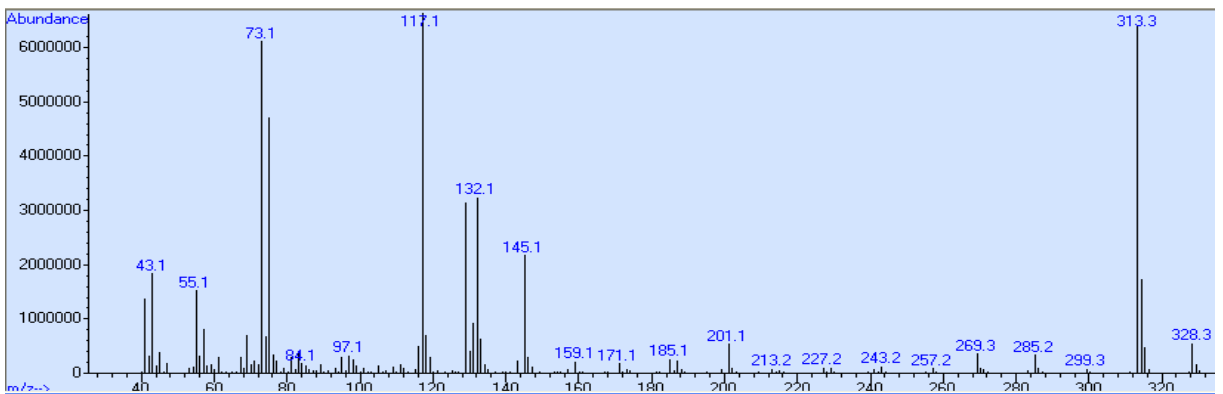


Figura 6.47: Espectro de massa de IE do metabolito IV da amostra B_24_11_10

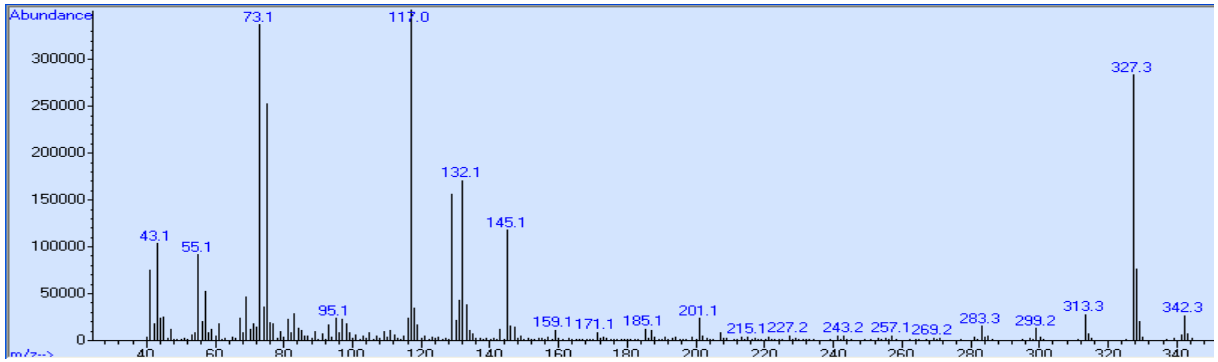


Figura 6.48: Espectro de massa de IE do metabolito V da amostra B_24_11_10

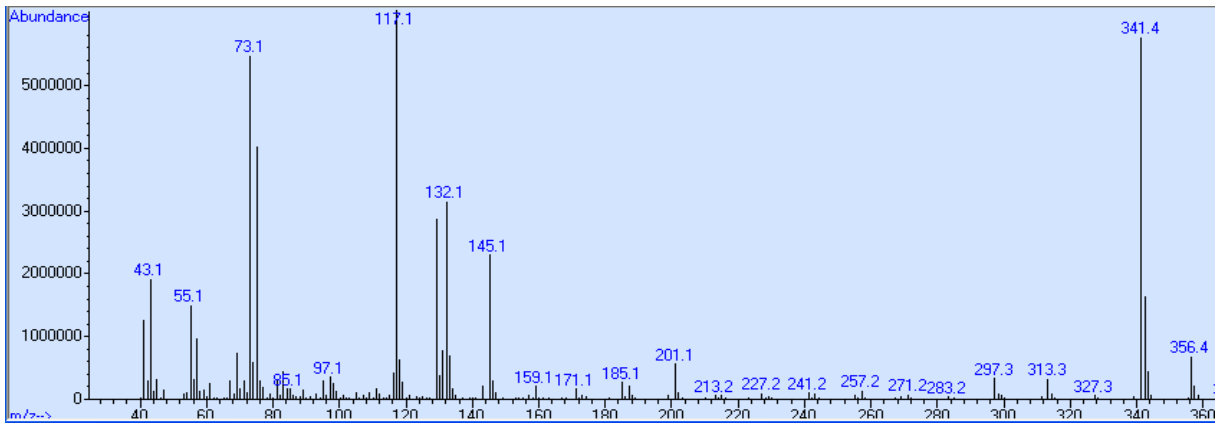


Figura 6.49: Espectro de massa de IE do metabolito VI da amostra B_24_11_10

Anexo 11: Cromatogramas de IE da amostra AP_24_11_10

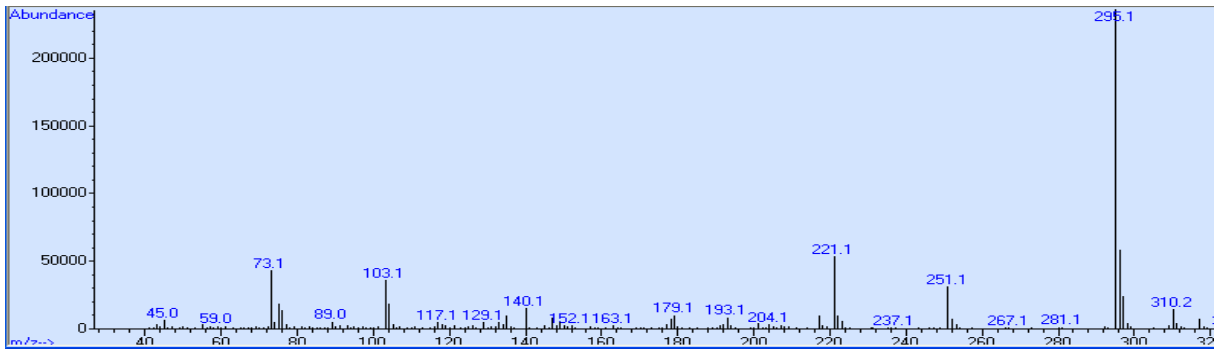


Figura 6.50: Espectro de massa de IE do metabolito I da amostra AP_24_11_10

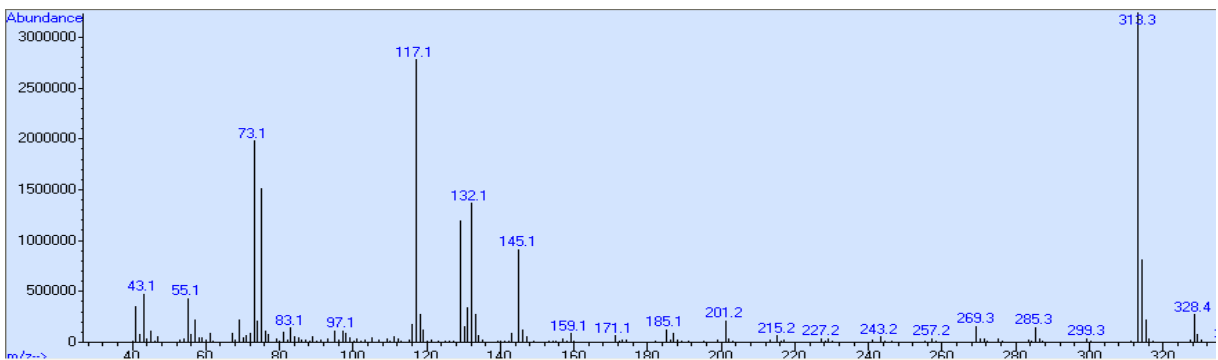


Figura 6.51: Espectro de massa de IE do metabolito II da amostra AP_24_11_10

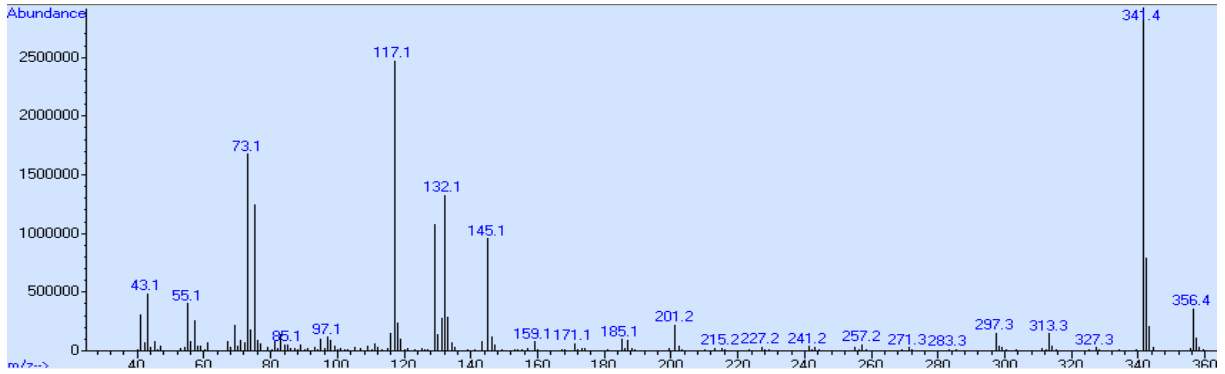


Figura 6.52: Espectro de massa de IE do metabolito III da amostra AP_24_11_10

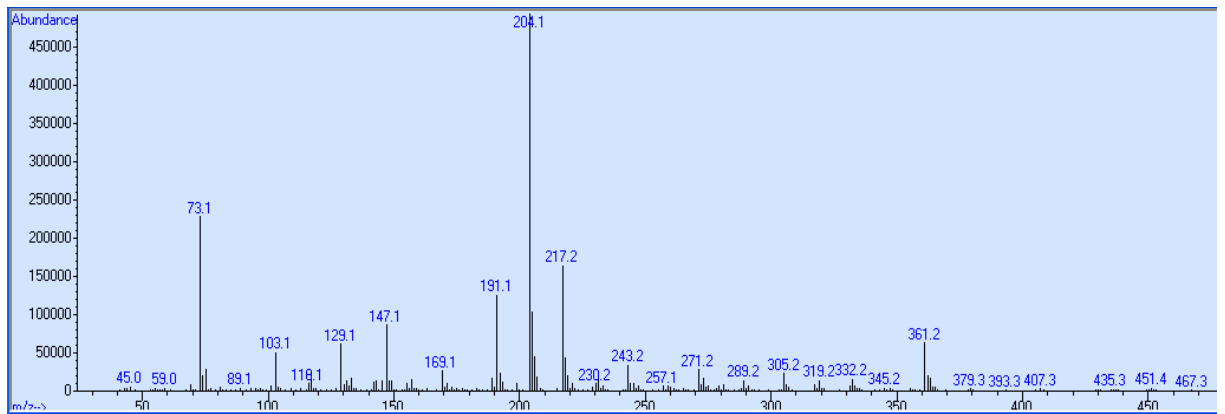


Figura 6.53: Espectro de massa de IE do metabolito IV da amostra AP_24_11_10

Anexo 12: Cromatogramas de IE da amostra LN_22_11_10

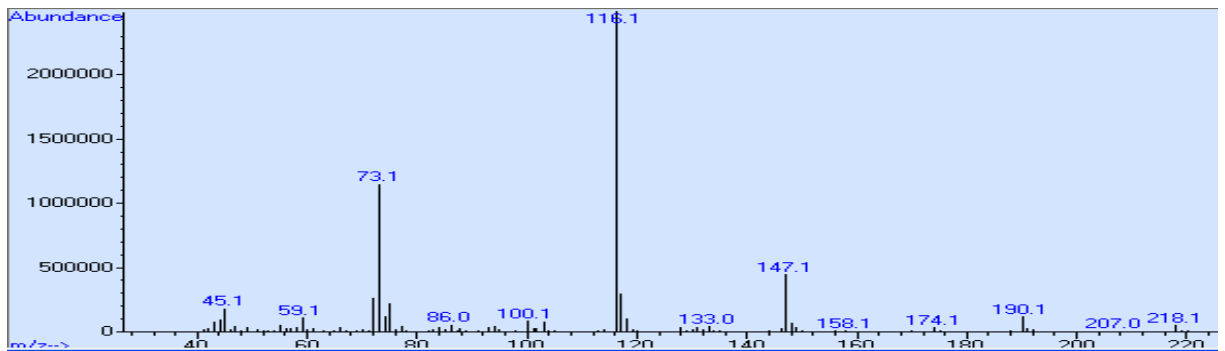


Figura 6.54: Espectro de massa de IE do metabolito I da amostra LN_22_11_10

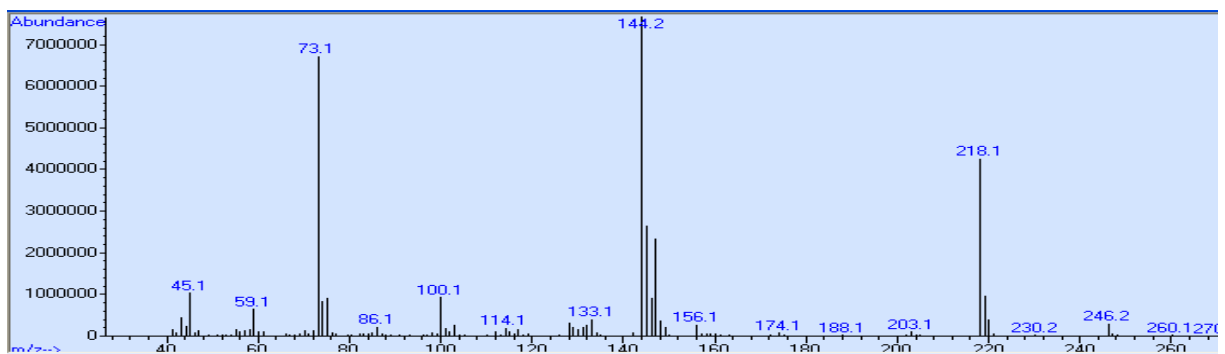


Figura 6.55: Espectro de massa de IE do metabolito II da amostra LN_22_11_10

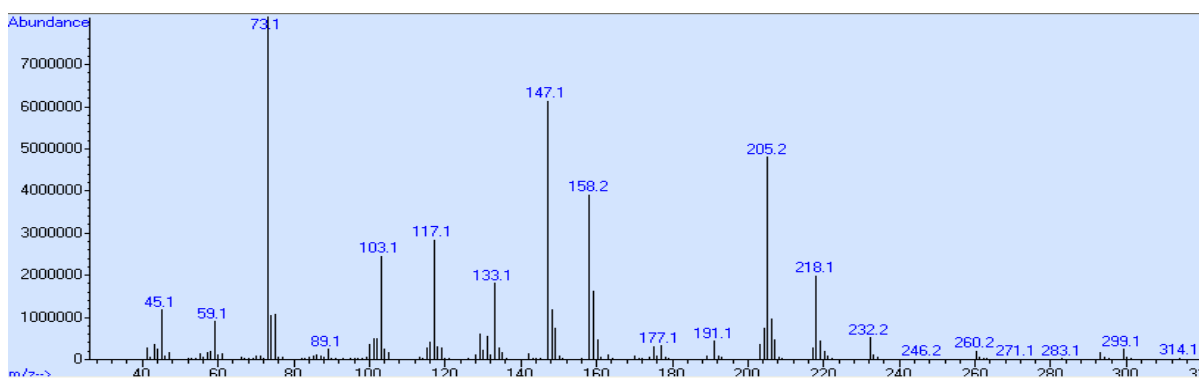


Figura 6.56: Espectro de massa de IE do metabolito III da amostra LN_22_11_10

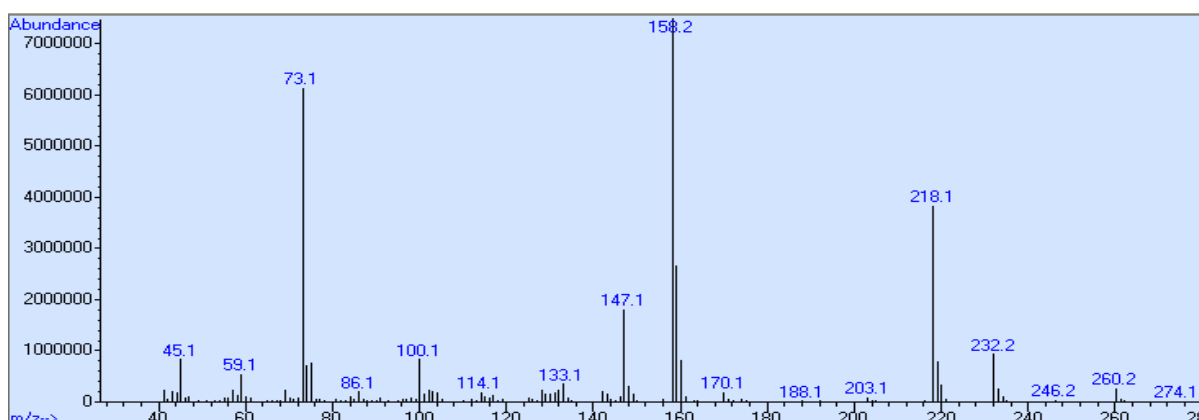


Figura 6.57: Espectro de massa de IE do metabolito IV da amostra LN_22_11_10

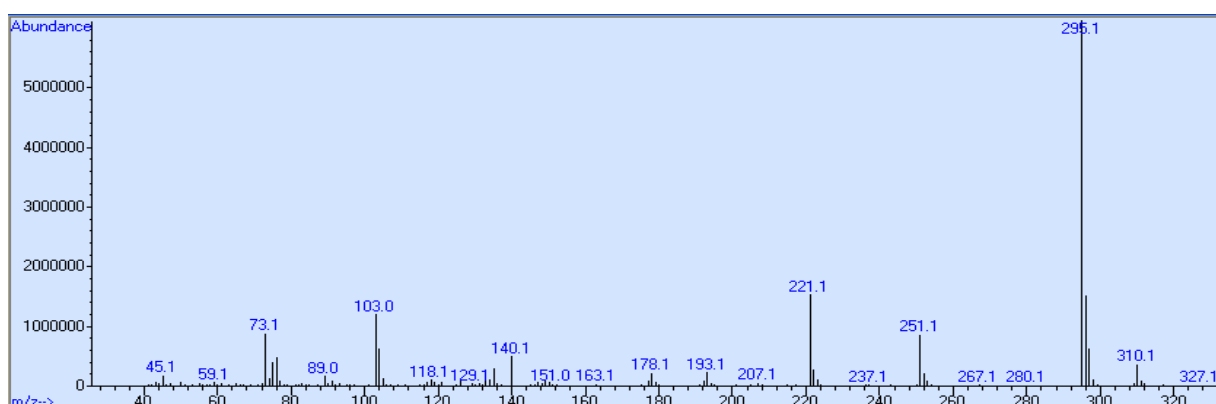


Figura 6.58: Espectro de massa de IE do metabolito V da amostra LN_22_11_10

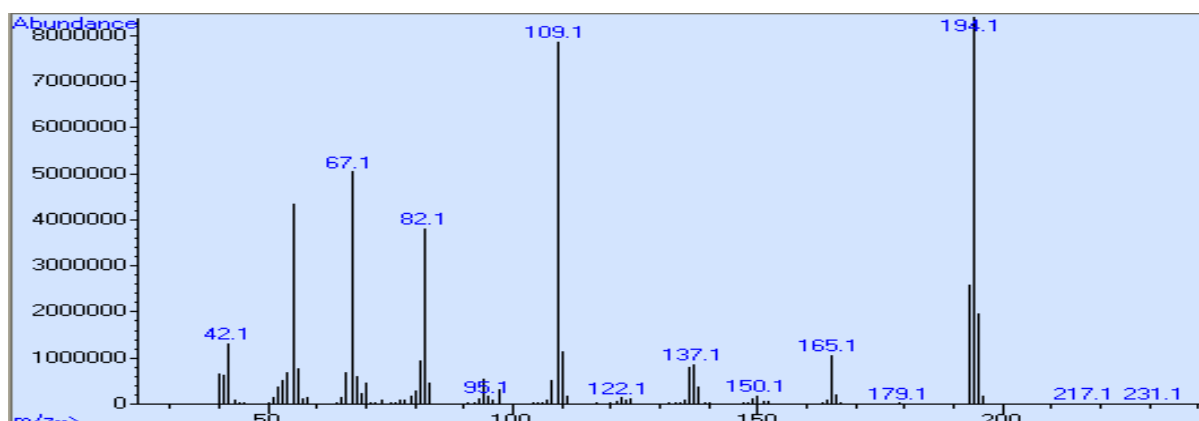


Figura 6.59: Espectro de massa de IE do metabolito VI da amostra LN_22_11_10

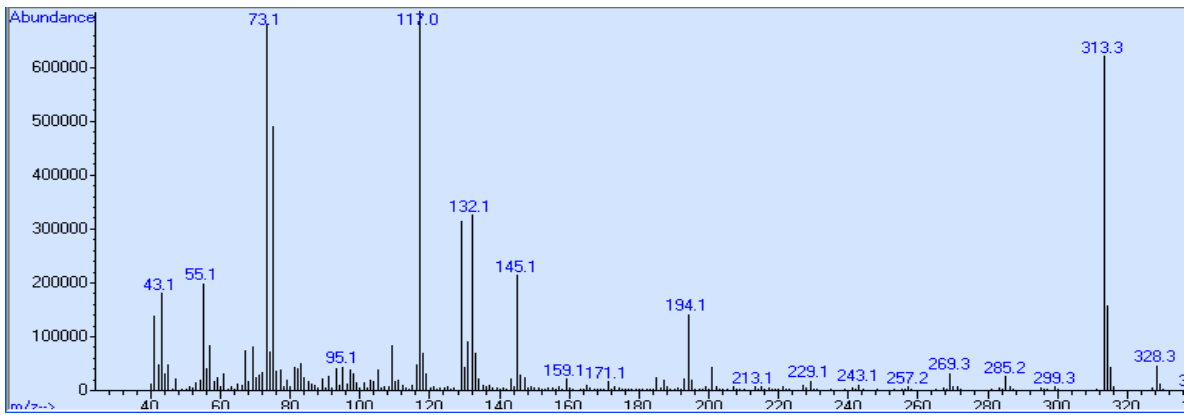


Figura 6.60: Espectro de massa de IE do metabolito VII da amostra LN_22_11_10

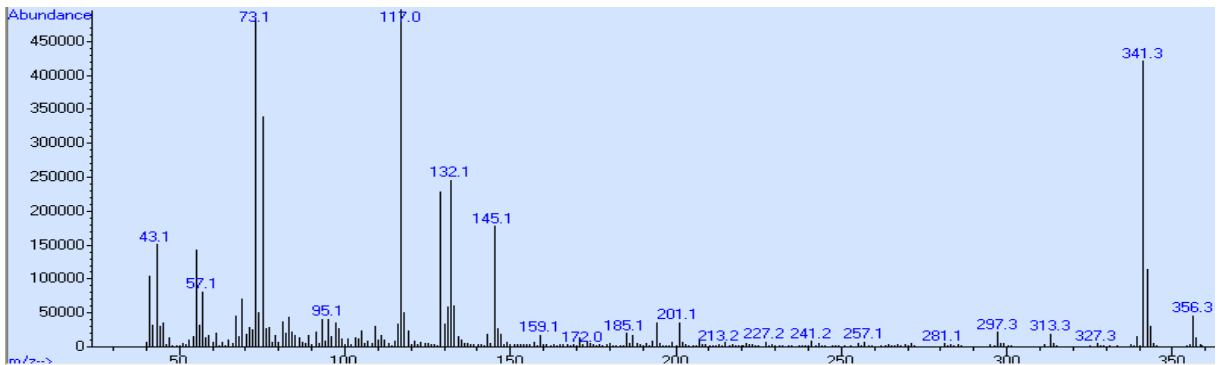


Figura 6.61: Espectro de massa de IE do metabolito VIII da amostra LN_22_11_10

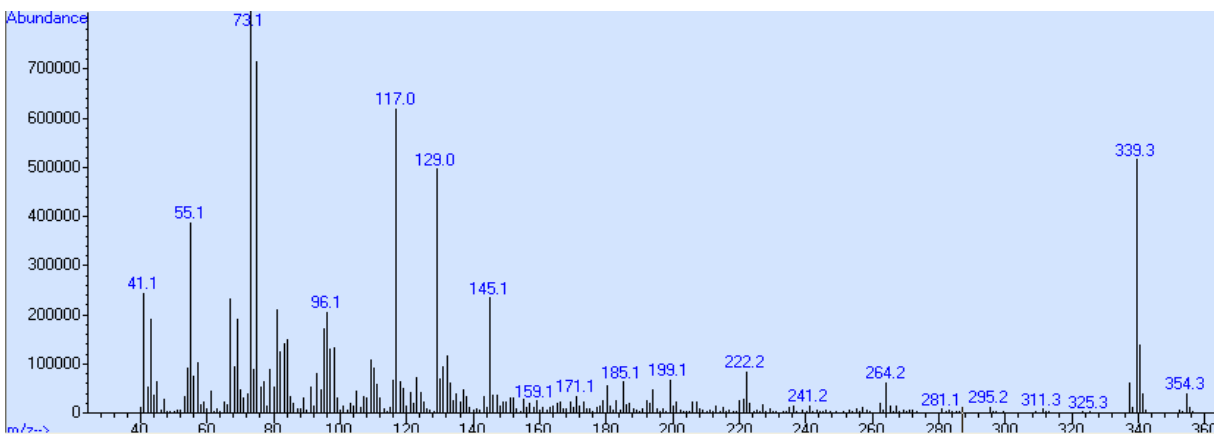


Figura 6.62: Espectro de massa de IE do metabolito IX da amostra LN_22_11_10

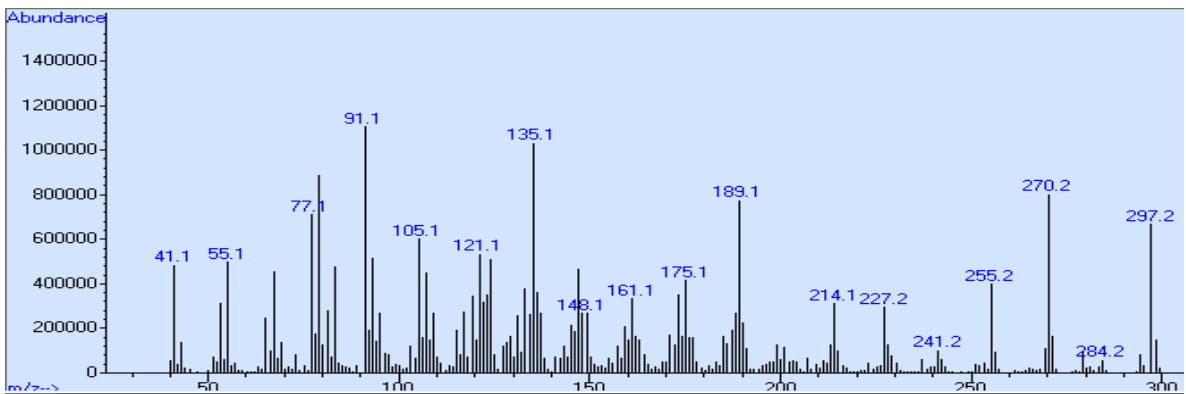


Figura 6.63: Espectro de massa de IE do metabolito X da amostra LN_22_11_10

Anexo 13: Cromatogramas de IE da amostra RB_22_11_10

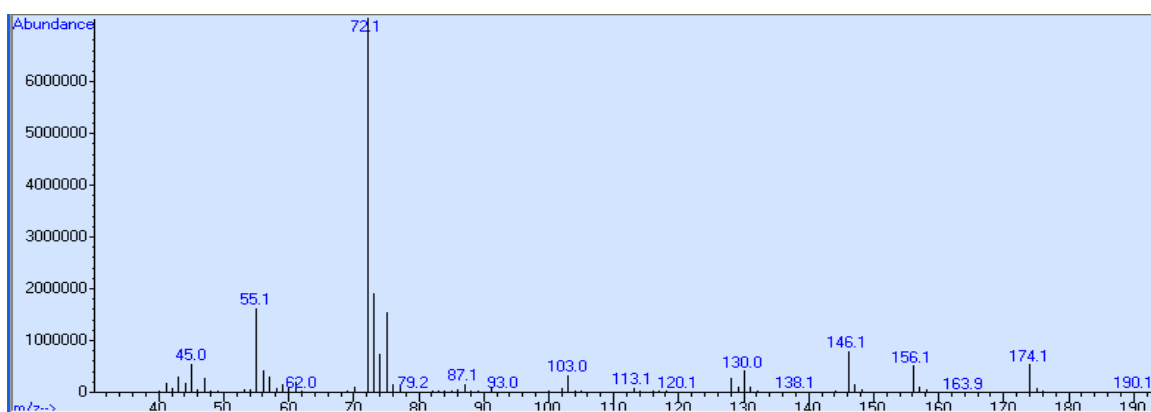


Figura 6.64: Espectro de massa de IE do metabolito I da amostra RB_22_11_10

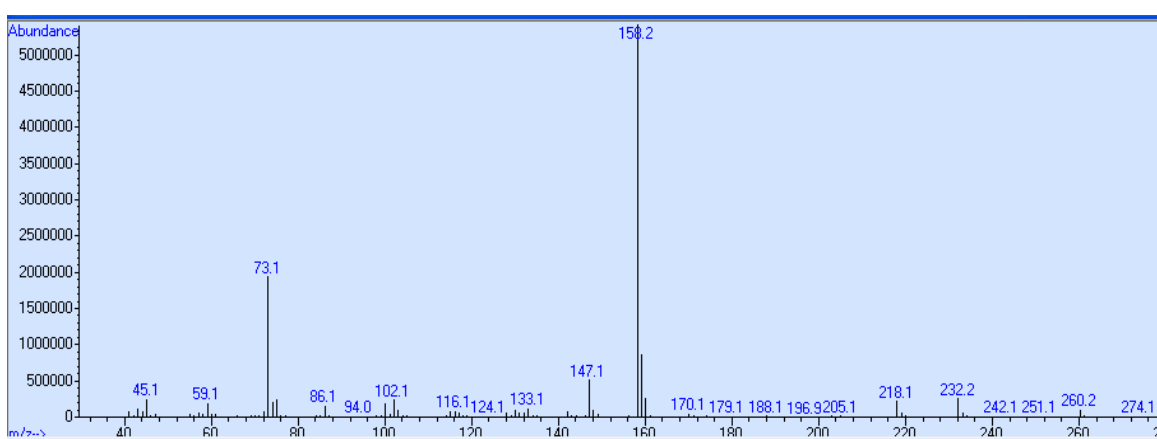


Figura 6.65: Espectro de massa de IE do metabolito II da amostra RB_22_11_10

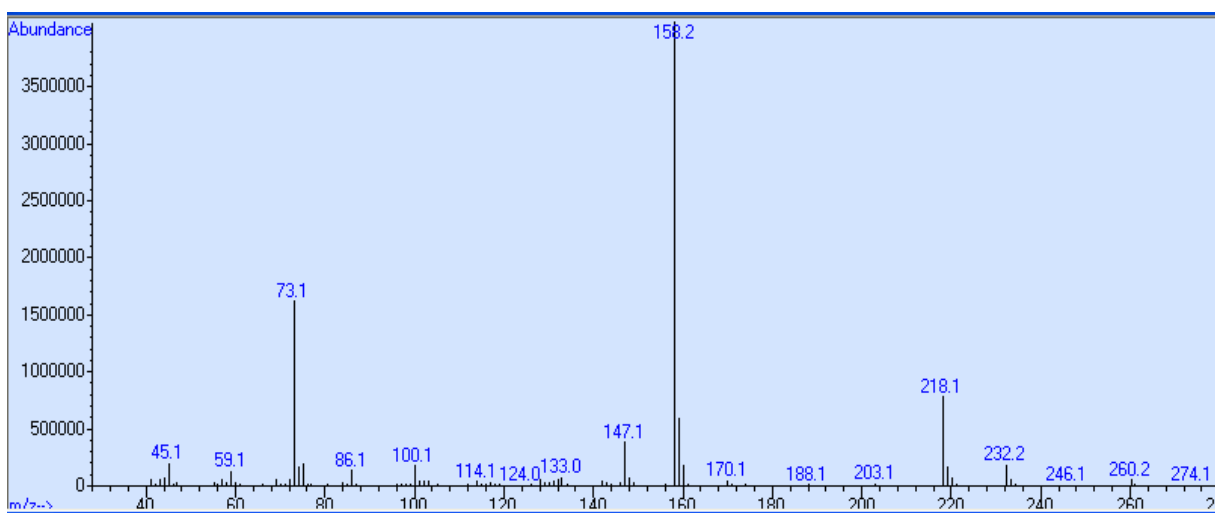


Figura 6.66: Espectro de massa de IE do metabolito III da amostra RB_22_11_10

Anexo 14: Cromatogramas de IE da amostra NB_22_11_10

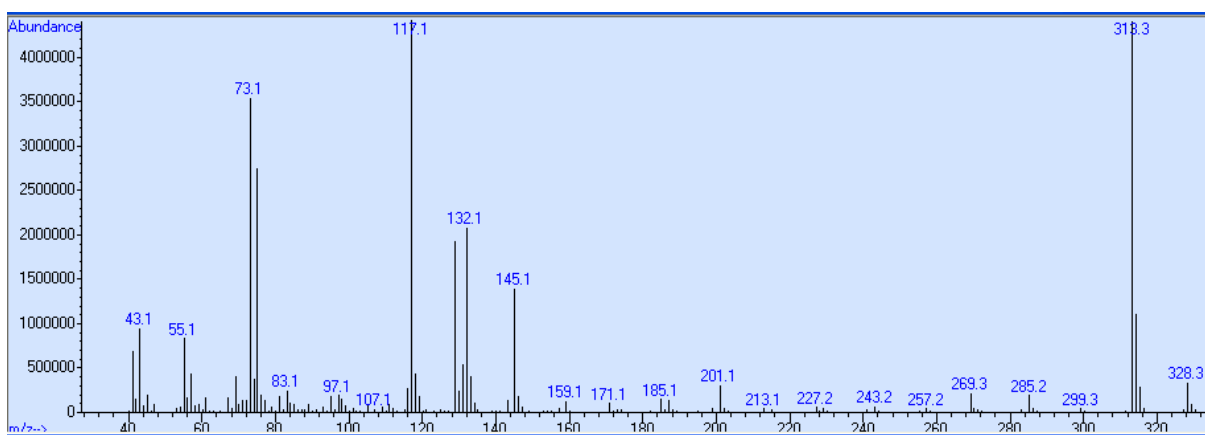


Figura 6.67: Espectro de massa de IE do metabolito I da amostra NB_22_11_10

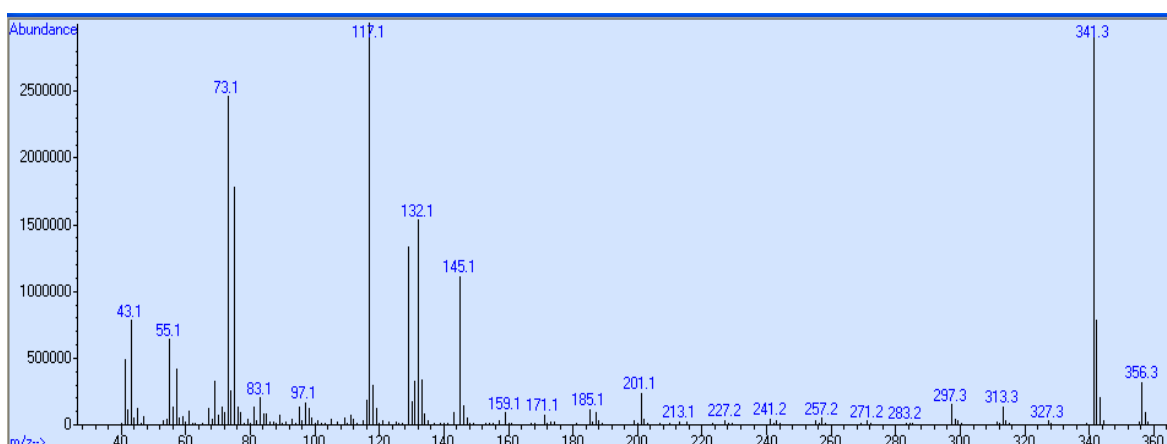


Figura 6.68: Espectro de massa de IE do metabolito II da amostra NB_22_11_10

Anexo 15: Cromatogramas de IE da amostra LB_24_11_10

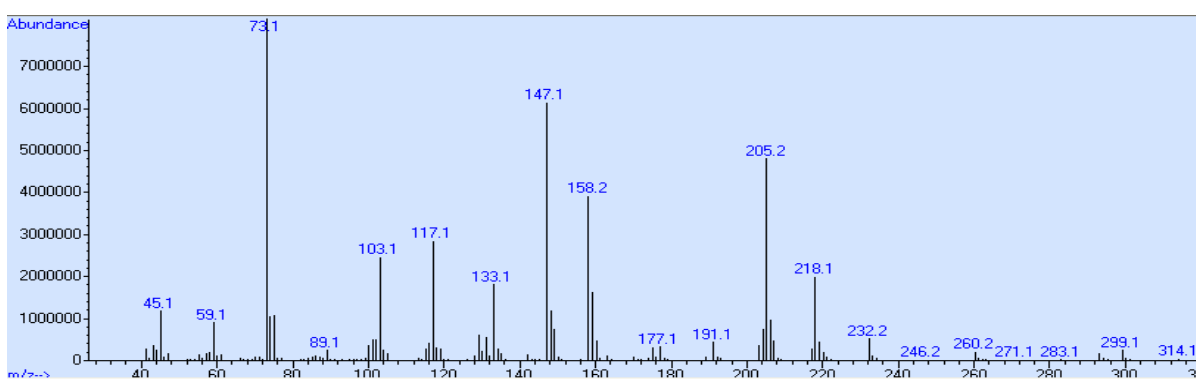


Figura 6.69: Espectro de massa de IE do metabolito I da amostra LB_24_11_10

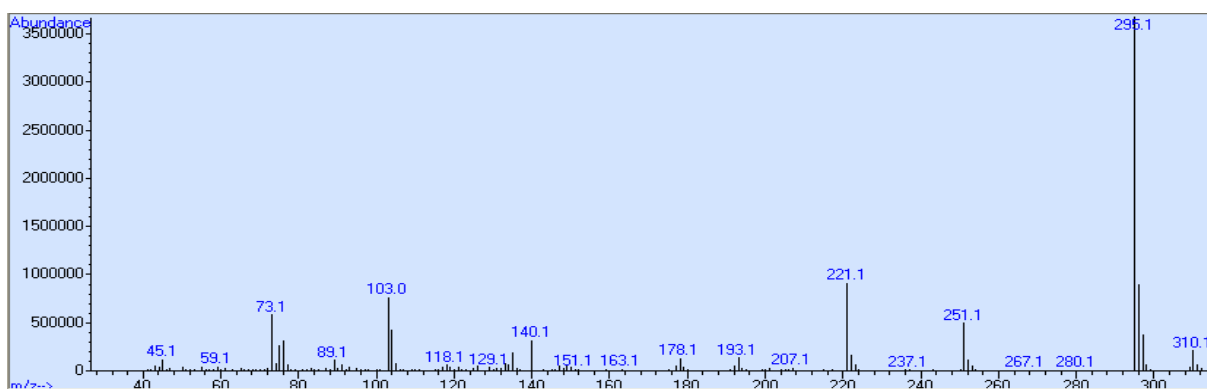


Figura 6.70: Espectro de massa de IE do metabolito III da amostra LB_24_11_10

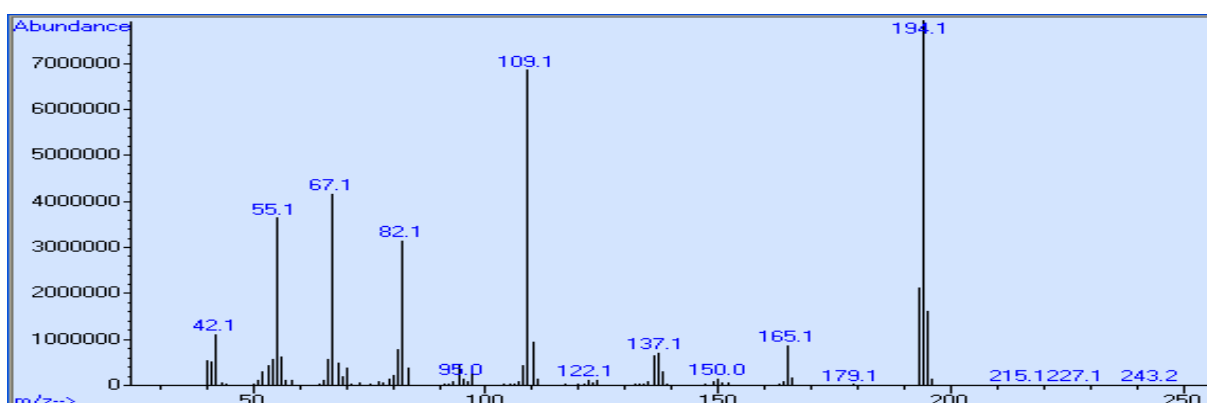


Figura 6.71: Espectro de massa de IE do metabolito IV da amostra LB_24_11_10

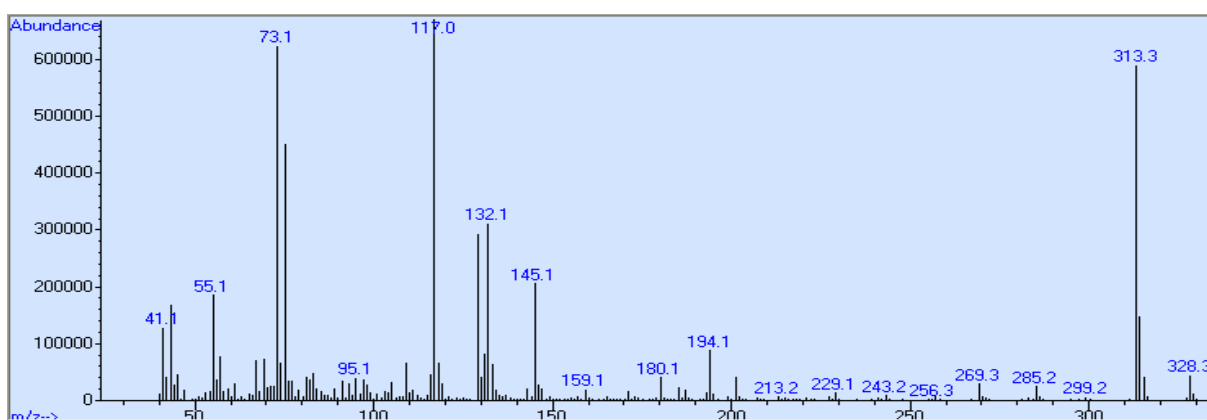


Figura 6.72: Espectro de massa de IE do metabolito V da amostra LB_24_11_10

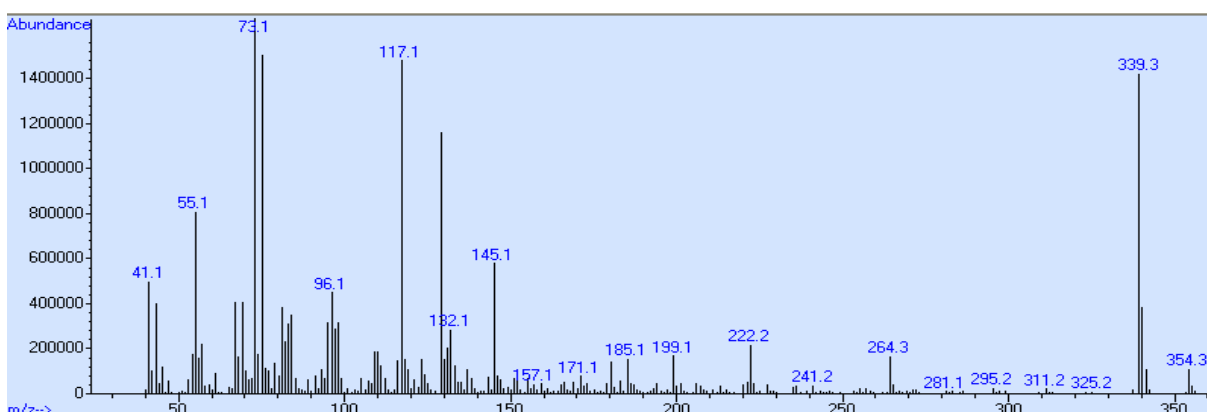


Figura 6.73: Espectro de massa de IE do metabolito VI da amostra LB_24_11_10

Anexo 16: Cromatogramas de IE da amostra CF_24_11_10

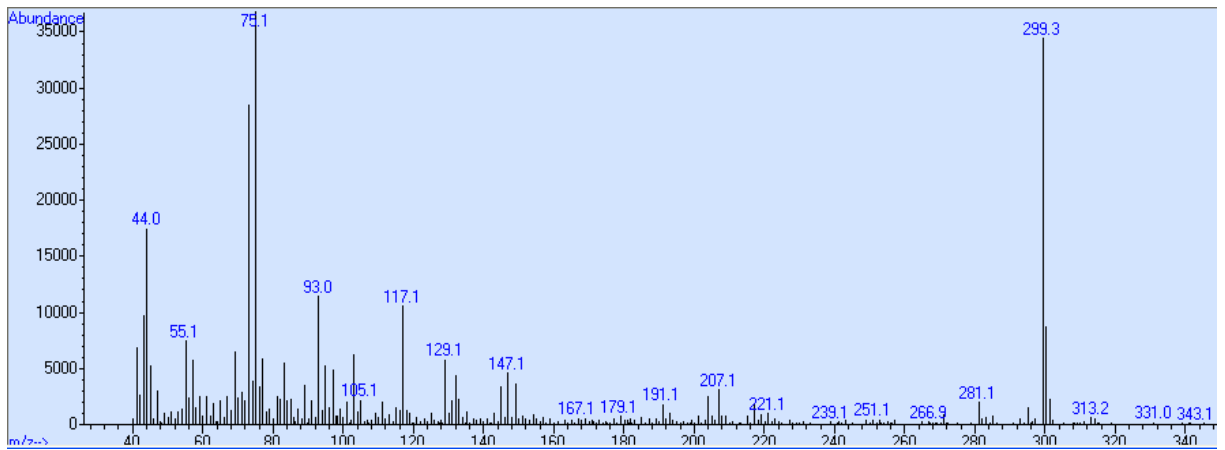


Figura 6.74: Espectro de massa de IE do metabolito I da amostra CF_24_11_10

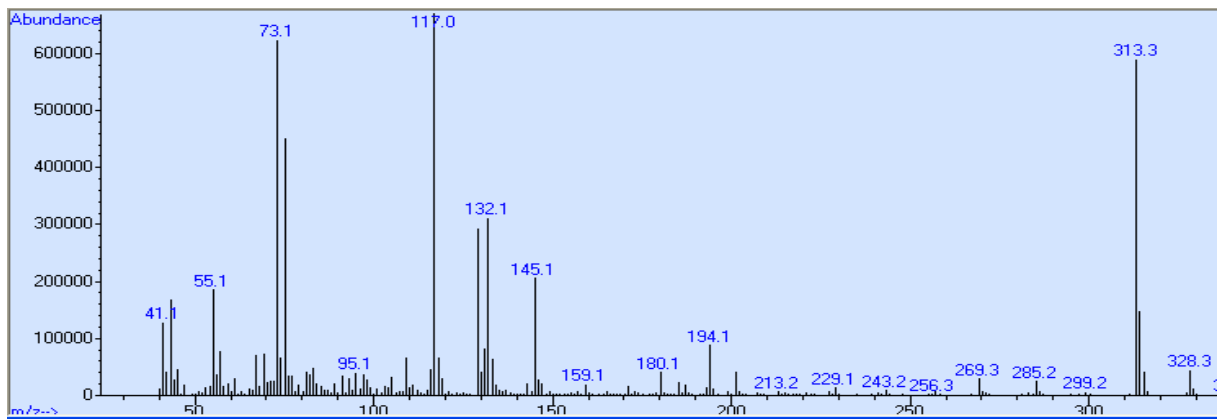


Figura 6.75: Espectro de massa de IE do metabolito II da amostra CF_24_11_10

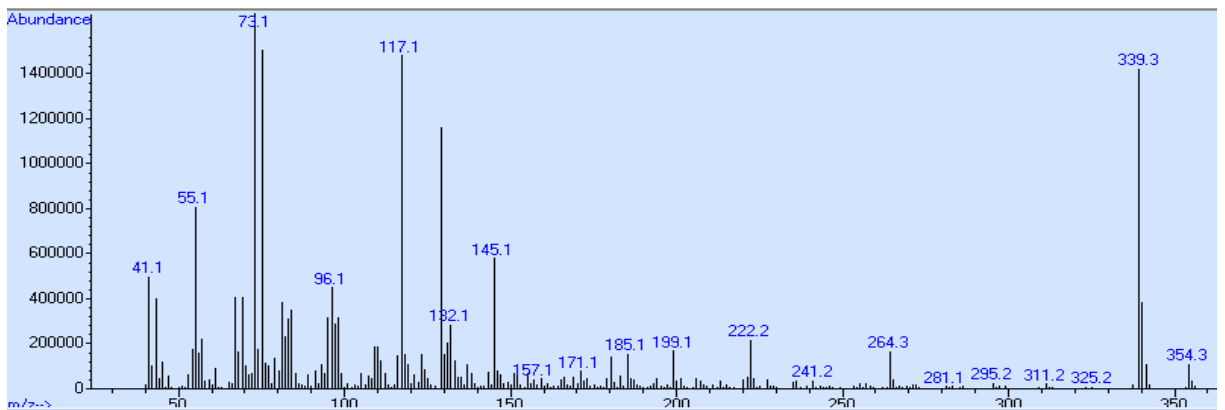


Figura 6.76: Espectro de massa de IE do metabolito III da amostra CF_24_11_10

Anexo 17: Cromatogramas de IE da amostra MS_24_11_10

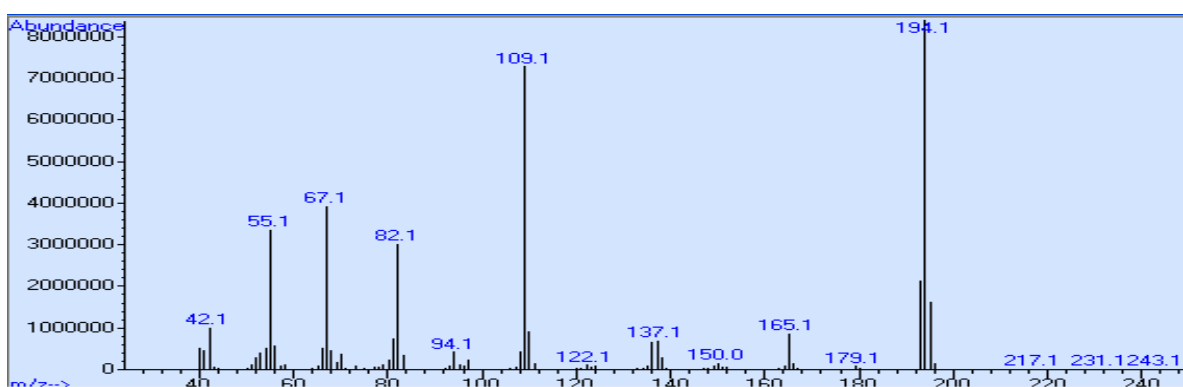


Figura 6.77: Espectro de massa de IE do metabolito I da amostra MS_24_11_10

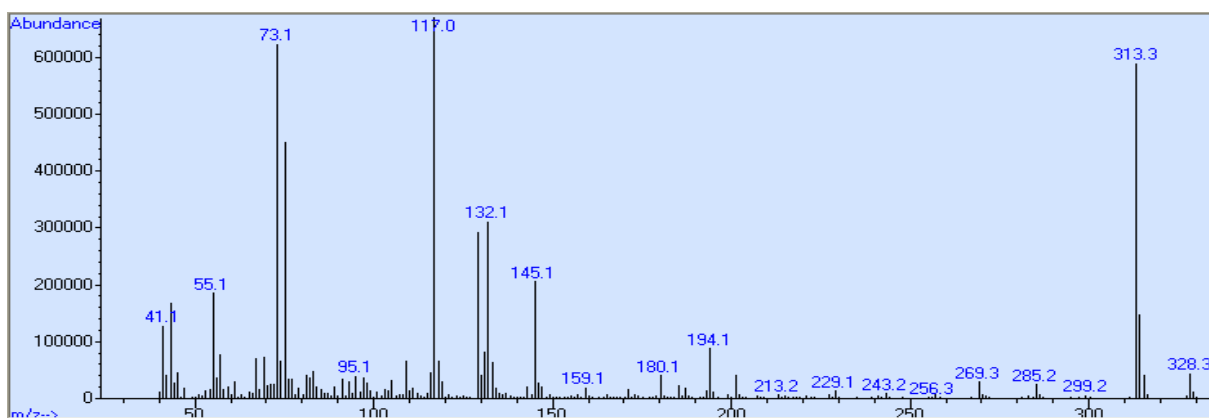


Figura 6.78: Espectro de massa de IE do metabolito II da amostra MS_24_11_10

Anexo 18: Cromatogramas de IE da amostra FPB_31_1_11

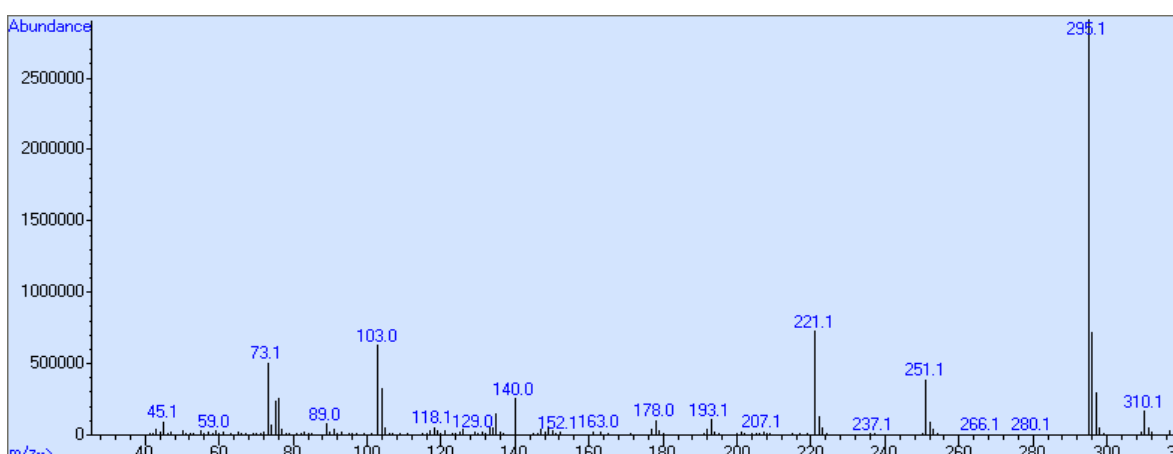


Figura 6.79: Espectro de massa de IE do metabolito I da amostra FPB_31_1_11

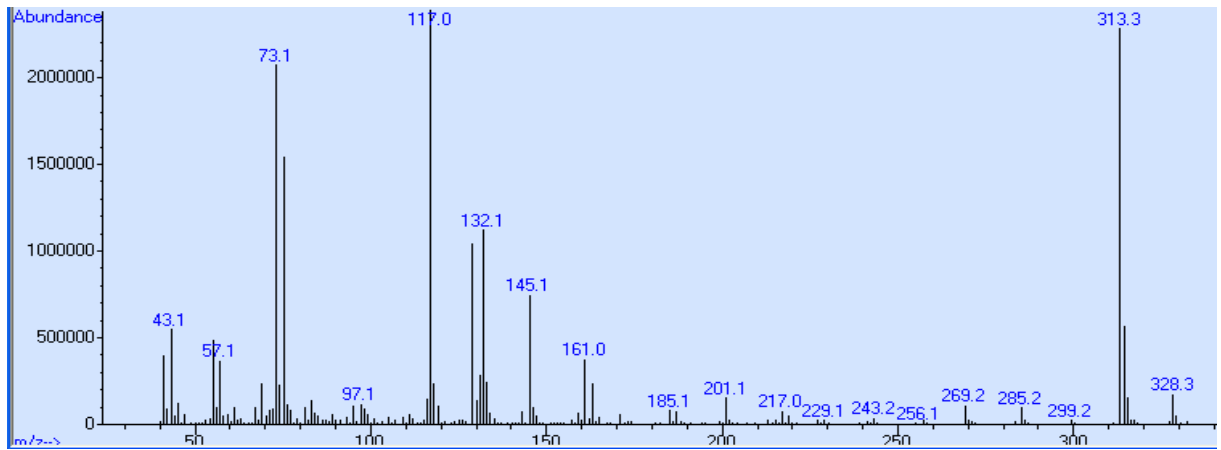


Figura 6.80: Espectro de massa de IE do metabolito II da amostra FPB_31_1_11

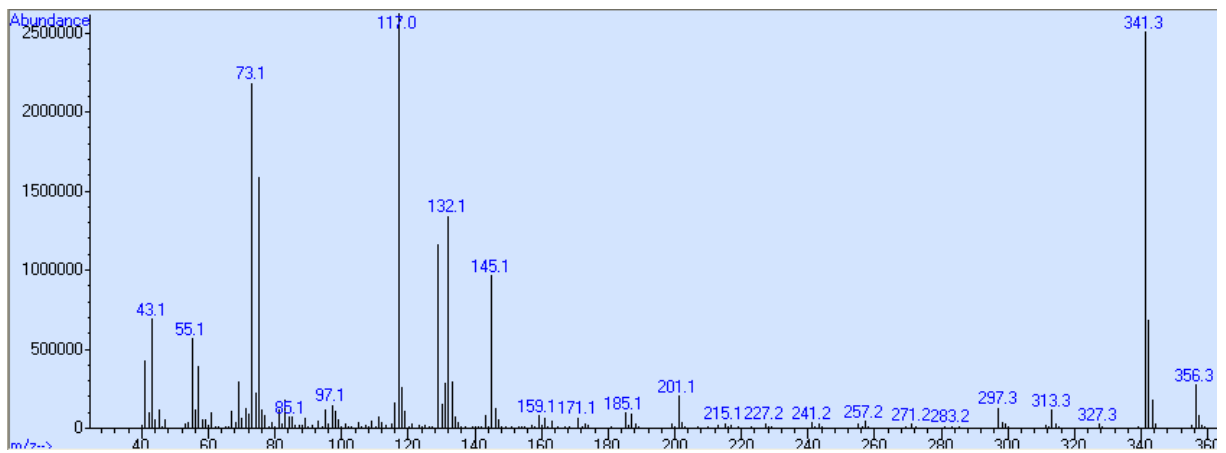


Figura 6.81: Espectro de massa de IE do metabolito III da amostra FPB_31_1_11

Anexo 19: Cromatogramas de IE da amostra FPR_31_1_11

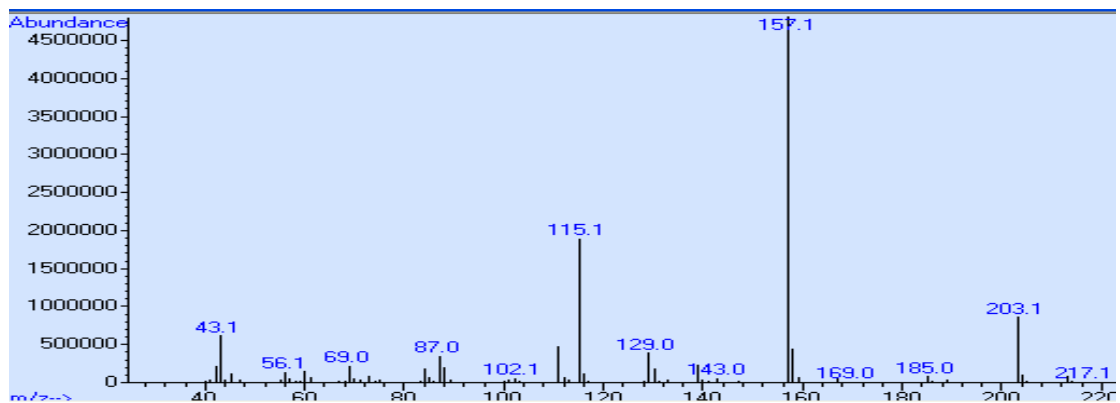


Figura 6.82: Espectro de massa de IE do metabolito I da amostra FPR_31_1_11

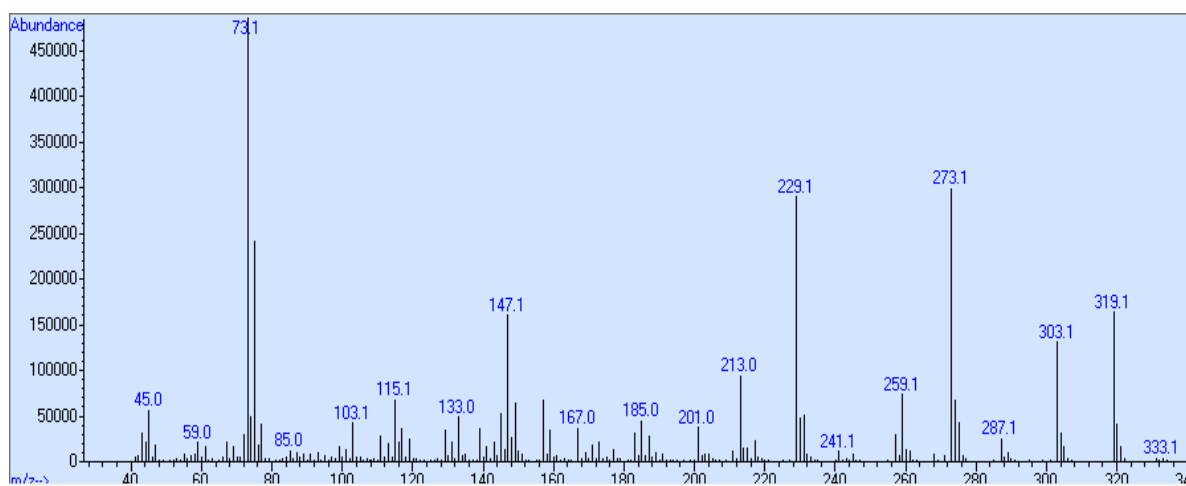


Figura 6.83: Espectro de massa de IE do metabolito II da amostra FPR_31_1_11

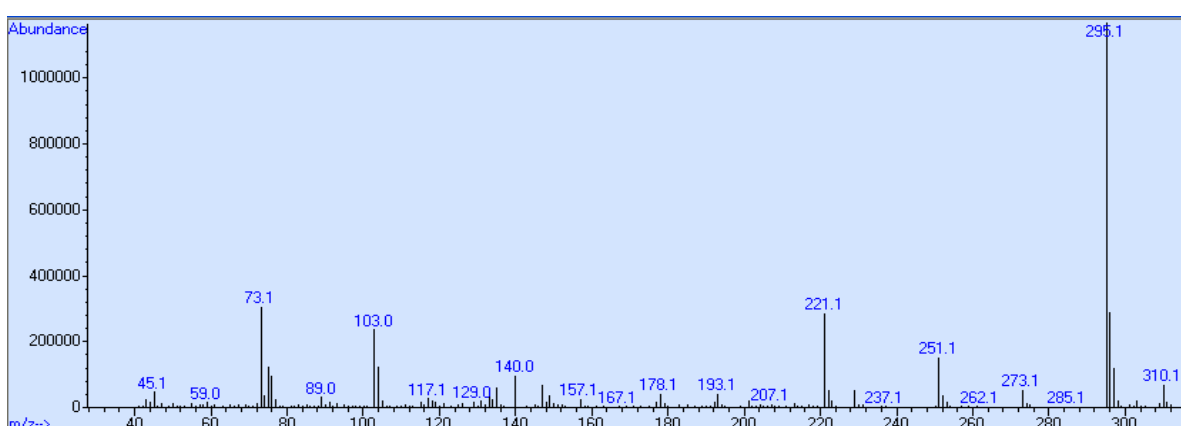


Figura 6.84: Espectro de massa de IE do metabolito III da amostra FPR_31_1_11

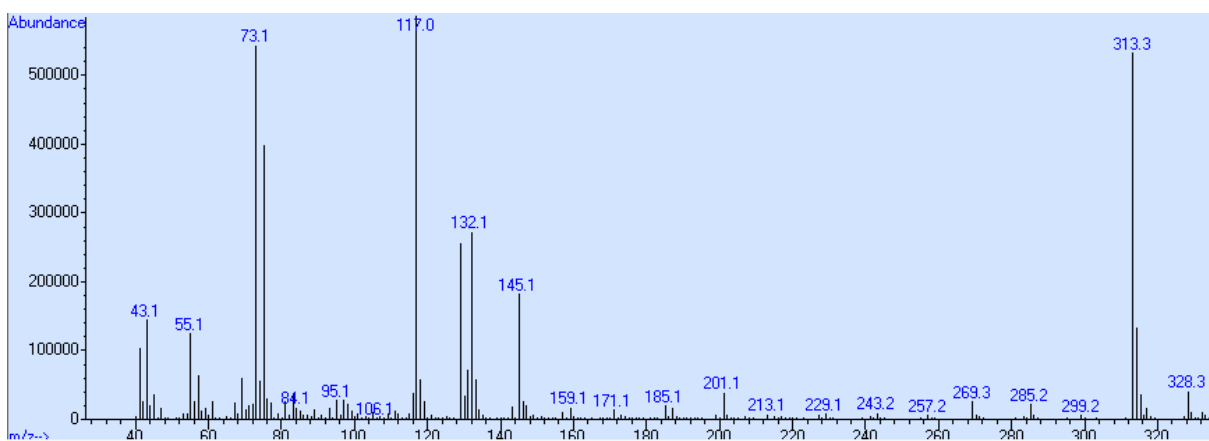


Figura 6.85: Espectro de massa de IE do metabolito IV da amostra FPR_31_1_11

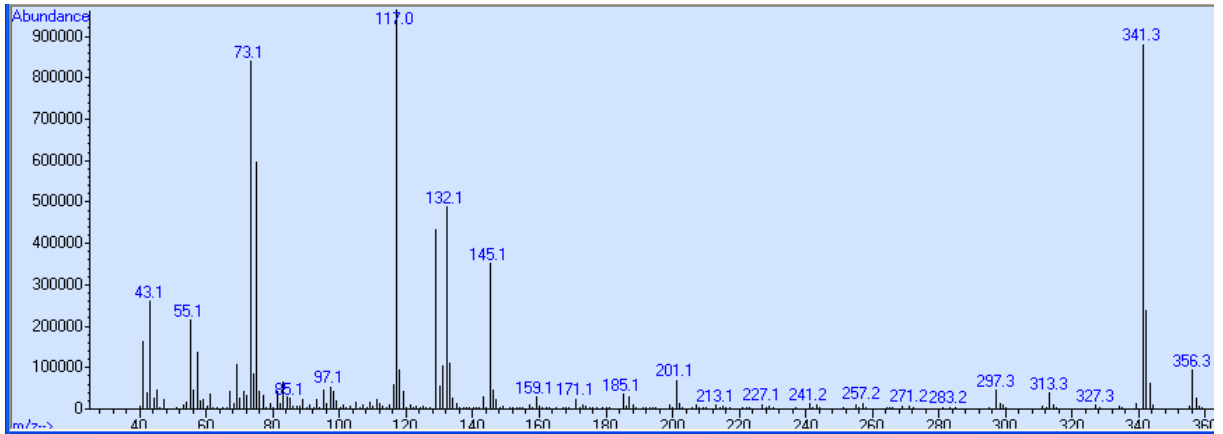


Figura 6.86: Espectro de massa de IE do metabolito V da amostra FPR_31_1_11

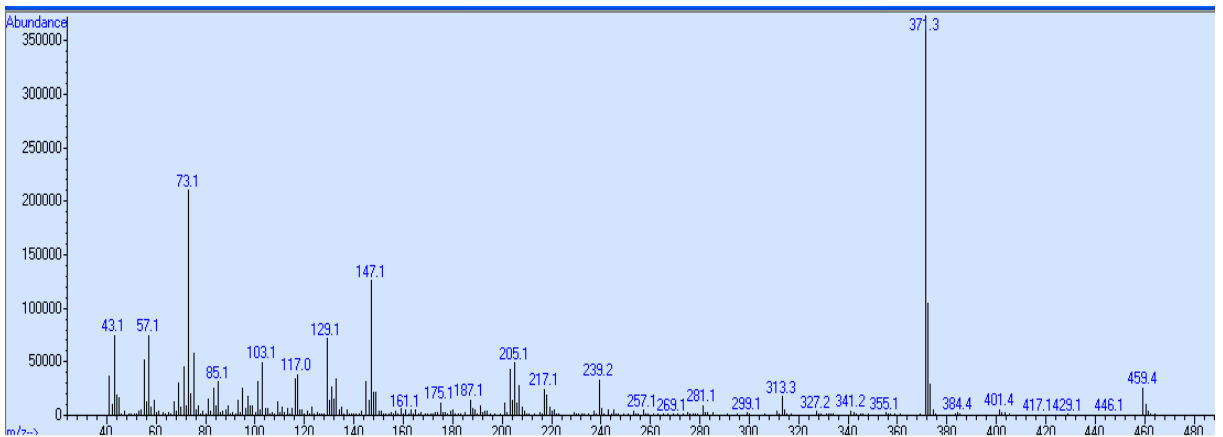


Figura 6.87: Espectro de massa de IE do metabolito VI da amostra FPR_31_1_11

Anexo 20: Cromatogramas de IE da amostra BM_9_12_10

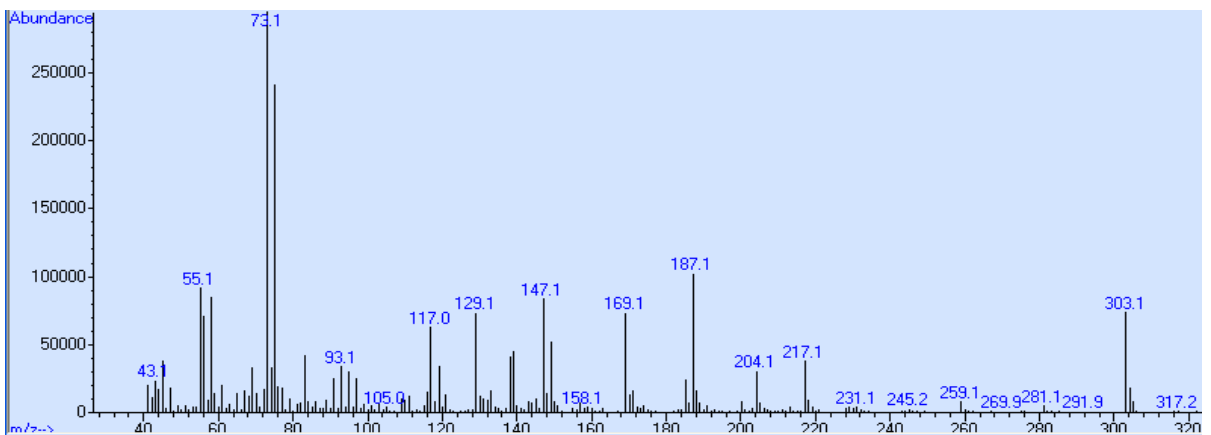


Figura 6.88: Espectro de massa de IE do metabolito III da amostra BM_9_12_10

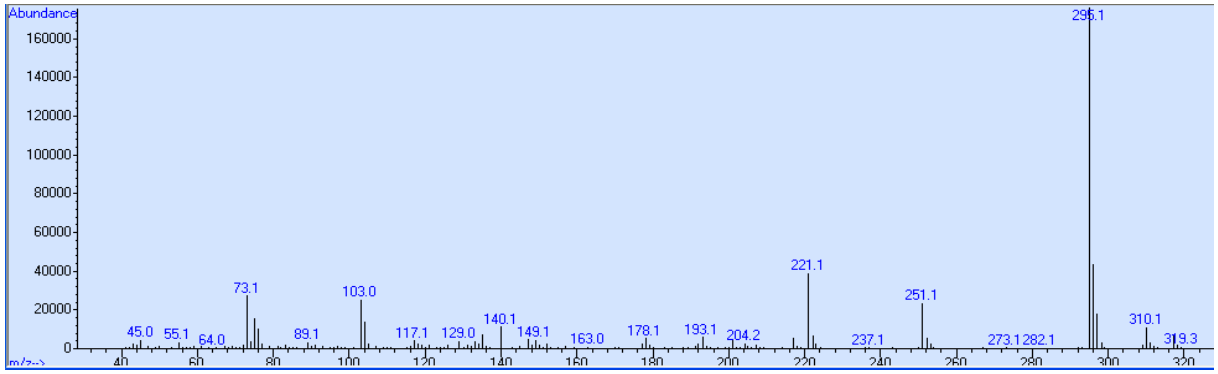


Figura 6.89: Espectro de massa de IE do metabolito IV da amostra BM_9_12_10

Anexo 21: Cromatogramas de IE da amostra PU_24_11_10

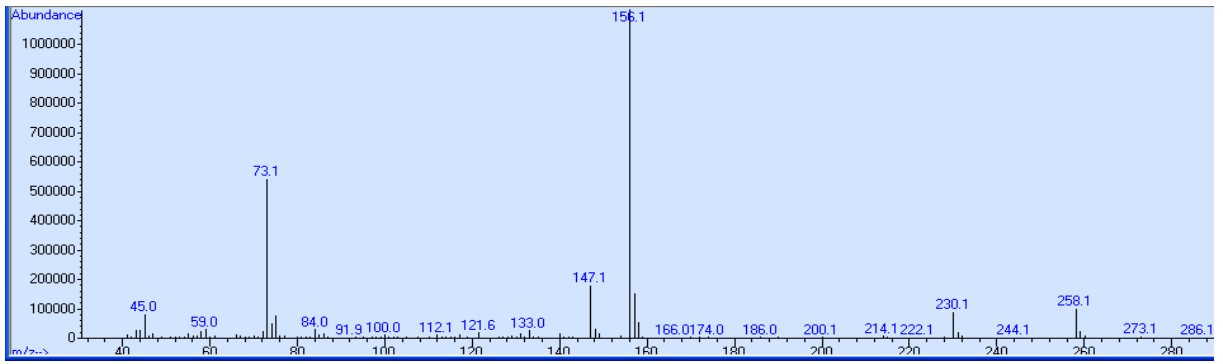


Figura 6.90: Espectro de massa de IE do metabolito I da amostra PU_24_11_11

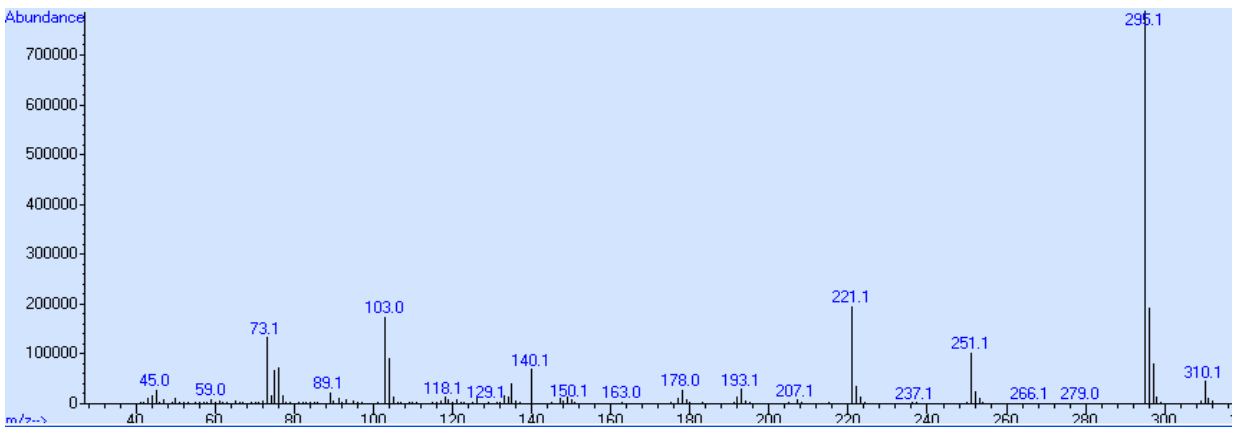
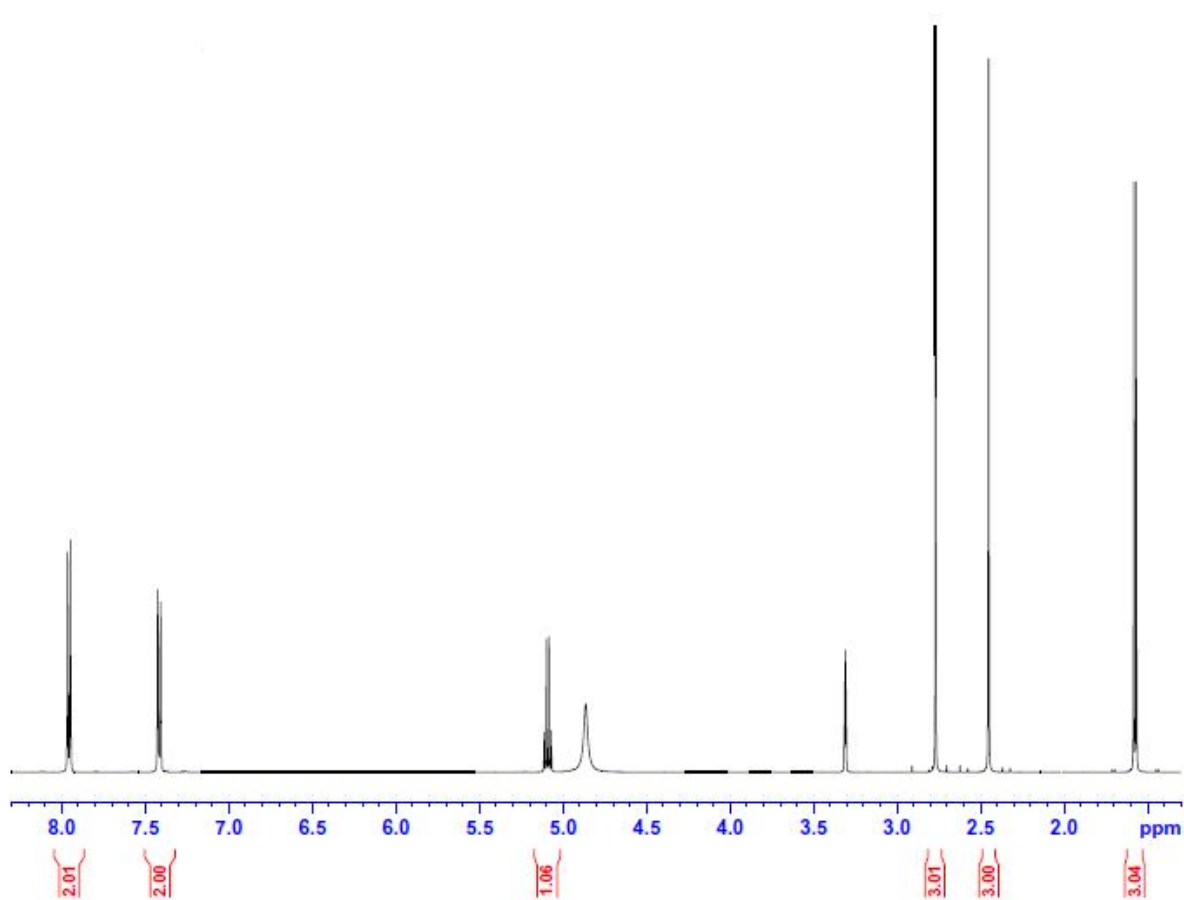


Figura 6.91: Espectro de massa de IE do metabolito II da amostra PU_24_11_11

Anexo 22: Espectro de ^1H NMR da mefedrona em Cl_3CD



Anexo 23: Estruturas Químicas

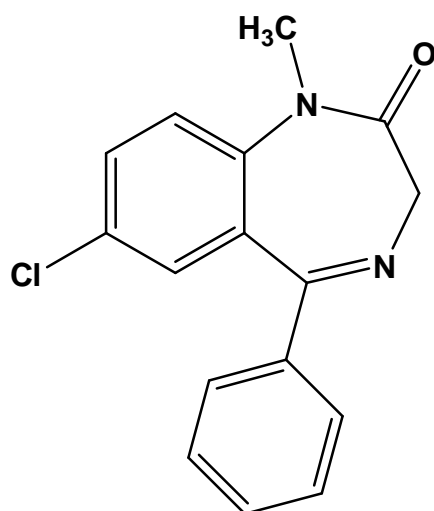


Figura 6.92: Estrutura química do diazepam

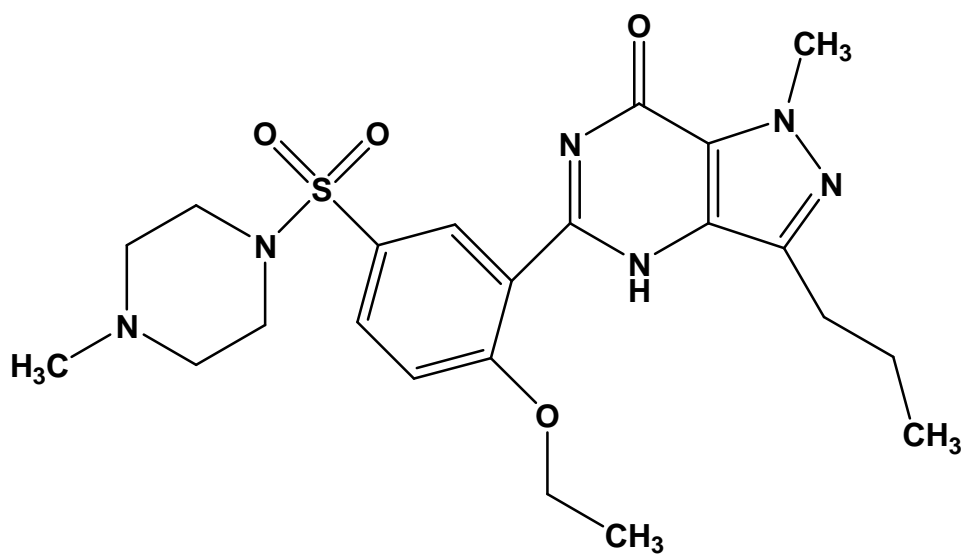


Figura 6.93: Estrutura química do viagra