



Universidade de São Paulo
Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto
Departamento de Química
Programa de Pós-Graduação em Química

**“Química a serviço da inteligência forense: estudo de novas substâncias psicoativas
por metodologia *in silico*”**

Caio Henrique Pinke Rodrigues
Orientadora: Prof. Dra. Aline Thaís Bruni

Tese apresentada à Faculdade de
Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da
Universidade de São Paulo, como parte das
exigências para a obtenção do título de Doutor em
Ciências, Área: **Química**.

RIBEIRÃO PRETO – SP

2023



Universidade de São Paulo
Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto
Departamento de Química
Programa de Pós-Graduação em Química

**“Química a serviço da inteligência forense: estudo de novas substâncias psicoativas
por metodologia *in silico*”**

Caio Henrique Pinke Rodrigues
Orientadora: Prof. Dra. Aline Thaís Bruni

VERSÃO RESUMIDA

Tese apresentada à Faculdade de
Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da
Universidade de São Paulo, como parte das
exigências para a obtenção do título de Doutor em
Ciências, Área: **Química**.

RIBEIRÃO PRETO – SP

2023

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudos e pesquisa, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA

Rodrigues, Caio Henrique Pinke

Química a serviço da inteligência forense: estudo de novas substâncias psicoativas por metodologia *in silico*. Ribeirão Preto, 2023.

150 p. : il.

Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto /USP – Área de concentração: Química.

Orientadora: Bruni, Aline Thaís.

1. Quimiometria. 2. Química Teórica. 3. Novas Substâncias Psicoativas.

Nome: RODRIGUES, Caio Henrique Pinke.

Título: Química a serviço da inteligência forense: estudo de novas substâncias psicoativas por metodologia *in silico*.

Tese apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, como parte das exigências para a obtenção do título de Doutor em Ciências, Área: **Química**.

Aprovado em:

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra.: Paula Homem-de-Mello

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7049-4689>

Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/6560563332731046>

Instituição: Centro de Ciências Naturais e Humanas/ Universidade Federal do ABC (CCNH/UFABC)

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr.: Felipe Fantuzzi Soares

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8200-8262>

Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/1099762211446206>

Instituição: *School of Chemistry and Forensic Science/ University of Kent (SCFS/UK)*

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Dr.: Eduardo Geraldo de Campos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8229-4599>

Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/9291662193127662>

Instituição: Appalachian State University: Boone, NC (ASU/US)

Julgamento: _____ Assinatura: _____

NOTA DE HOMENAGEM

Em dezembro de 2019, os noticiários começaram a divulgação de casos de uma infecção respiratória (pneumonia) atípica ocorrendo em Wuhan, capital da província de Hubei na China, moldaria de maneira inimaginável o curso de nações inteiras. Essa infecção, em março de 2020, foi considerada pandemia pela Organização Mundial da Saúde, sendo causada pelo agente etiológico denominado novo Coronavírus (*Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2 - SARS-CoV-2*).

A doença decorrente da infecção ficou conhecida como COVID-19 (*Corona Virus Disease-2019*) e sua rápida propagação com céleres mutações a tornou uma pandemia mortal em pouco tempo. Até o fim da redação desse trabalho, a marca de 670 milhões de casos foi ultrapassada e 6,80 milhões de falecimentos em todo mundo. No Brasil, especificamente, o primeiro caso foi confirmado em 26 de fevereiro de 2020, e desde então o país conta com mais de 36,8 milhões casos confirmados e quase 700 mil óbitos pela COVID-19. Mães, pais, avós, avôs, irmãos, familiares e amigos tiveram suas vidas ceifadas por um vírus, e no Brasil, por uma política e um presidente genocida.

Essa onda de pânico, solidão e incertezas atravessou o mundo trazendo questionamentos e reflexões. Vivíamos como se sempre estivéssemos atrasados, correndo contra o tempo, mas tivemos que parar. Por medidas de segurança, tivemos que desacelerar, transferir os encontros presenciais para reuniões online; reuniões de família para vídeo chamadas; abraços apertados para aperto no coração pela saudade, medo e receio de perder a quem amamos.

Todos nós tivemos que ter força, seja para enfrentar os medos, a solidão ou as perdas que se somam, de maneira ininterrupta, nesses anos. Não somente isso, mas foi necessário apoiarmos aqueles que precisavam de amparo e compartilhar as dores de tantos lutos. Sem dúvidas foram tempos difíceis, ainda lidamos com a incerteza de outras pandemias, mas conseguimos ressignificar tudo aquilo que faz sentido para nós. Agradecemos pelas vacinas, pela ciência e ter esperança de tempos melhores.

Em respeito a todas as vidas perdidas, dedico esse trabalho e deixo o meu abraço fraterno aos familiares que perderam seus entes queridos. Aos diversos profissionais da saúde que lutaram na linha de frente dessa batalha contra um vírus, o meu mais sincero e eterno respeito.

Ribeirão Preto, 03 de fevereiro de 2023

It is not enough to be in the right place at the right time. You should also have an open mind at the right time.

Paul Erdős ¹

¹ Paul Erdős foi um matemático, nascido em 26 de março de 1913 em Budapeste, Hungria e faleceu em 20 de setembro de 1996. Responsável por tornar a matemática uma ciência mais colaborativa, com seus 1457 artigos publicados e uma pessoa *queer*.

RESUMO

RODRIGUES, Caio Henrique Pinke.: **Química a serviço da inteligência forense: estudo de novas substâncias psicoativas por metodologia *in silico***. 2023, 137 f. Tese de doutorado. Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto.

As novas substâncias psicoativas (NPS-*New Psychoactive Substances*) estão cada vez mais presentes nas discussões sobre questões de aplicação da lei e políticas públicas. No entanto, ainda existem lacunas na classificação e caracterização das substâncias nunca identificadas, ou daquelas já conhecidas, mas reportadas por seu uso abusivo. Para entender mais sobre essas substâncias, principalmente as anfetaminas e as catinonas, este trabalho buscou aprofundar estudos utilizando metodologias *in silico*. Investigações espectroscópicas foram realizadas usando três abordagens: Ressonância Magnética Nuclear (RMN), Infravermelho (IV) e Ultravioleta-Visível (UV-Vis). Os dados referentes a cada técnica foram obtidos por meio de métodos de química teórica. A Teoria do Funcional da Densidade (DFT) foi utilizada para coletar dados tanto na fase gasosa quanto em solventes. A ideia foi produzir dados mais próximos aos resultados experimentais. Foram avaliados problemas relacionados à constatação e confirmação desses compostos. Diferentes abordagens quimiométricas foram usadas para verificar a adequação dos dados simulados aos experimentais. Todas as técnicas proporcionaram resultados satisfatórios para a caracterização das classes estudadas. Os modelos resultantes de RMN e IV foram capazes de auxiliar na interpretação dos dados de identificação e na elaboração de padrões de referência ao oferecer informações espectroscópicas. A avaliação realizada com UV-vis indicou que, para a constatação, não há diferenciação clara entre as classes, necessitando de técnicas adicionais de caracterização, conforme diretrizes internacionais. Concluímos que os métodos *in silico* podem fornecer informações relevantes sobre as NPS. Esses estudos podem ser feitos de maneira ágil e podem ser capazes de alimentar a tomada de decisões, o que pode ser útil no processo de inteligência forense.

ABSTRACT

RODRIGUES, Caio Henrique Pinke.: **Chemistry at the service of forensic intelligence: Study of New Psychoactive Substances through *in silico* methodology.** 2023, 137 f. Doctoral Thesis. Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto.

New psychoactive substances (NPS-New Psychoactive Substances) are increasingly present in discussions regarding law enforcement issues and public policy. However, there are still gaps in the classification and characterization of those substances that were never identified or those already known but reported because of abusive use. To understand more about these substances, especially amphetamines, and cathinones, this work sought to deepen studies using *in silico* methodologies. Spectroscopic investigations were carried out using three approaches: Nuclear Magnetic Resonance (NMR), Infrared (IR), and Ultraviolet-Visible (UV-Vis). Data referring to each technique were obtained through theoretical chemistry methods. Density Functional Theory (DFT) was used to collect data both in the gas phase and in solvents. The idea was to obtain a more reliable reproduction of the experimental results. Problems related to the presumptive and confirmation tests for the substances were evaluated. Different chemometric approaches were used to verify the suitability of the simulated data to the experimental ones. All techniques provided satisfactory results for the characterization of the studied classes. The models resulting from NMR and IR evaluations were able to help in the interpretation of identification data. Besides, they can be a good source of reference standards by offering spectroscopic information. The study carried out with UV-vis indicated that, for the presumptive evaluation, there is no clear differentiation between the classes, requiring additional characterization techniques, according to international guidelines. We concluded that *in silico* methods can provide relevant information about NPS. These studies can be done rapidly and can be able to feed decision-making, which can be helpful forensic intelligence process.

ATIVIDADES E PRODUÇÕES DURANTE O DOUTORADO

ATIVIDADES

PERÍODO	INSTITUIÇÃO	ATIVIDADES
2022 – atual	Unyleya Editora e Cursos S/A	Docente de pós-graduação <i>lato-sensu</i> na disciplina de Química Forense
2020 - atual	Startup Sci-Prediction	Fundador e colaborador
2020-2021	Departamento de Química da FFCLRP	Representante discente titular no Conselho do Departamento de Química (DQ) e Membro do grupo de retorno as atividades do DQ frente à pandemia da COVID-19.
2019-2021	Coletivo ACALMA de Redução de Danos	Membro da equipe de saúde (2019); Membro de Gestão (2020); e Diretor de Marketing (2021)
2019-2022	Departamento de Química da FFCLRP	Monitor (graduação) de: Quimiometria (2019 e 2021); Criminalística (2020 e 2022); e Análise Pericial de Locais de Crime (2021);
2019-2020	Programa de Pós-Graduação em Química da FFCLRP	Representante discente da Comissão Coordenadora da Pós-Graduação

PRÊMIOS

ANO	PREMIAÇÃO
2022	Menção Honrosa na Categoria Drugs of Abuse com o trabalho " <i>Study of synthetic cannabinoids regarding their metabolites: an in silico approach</i> ", Sociedade Brasileira de Toxicologia no XXII Congresso Brasileiro de Toxicologia.
2022	Melhor Apresentação em Formato de Pôster com o trabalho intitulado " <i>DROGAS E OUTRAS COISAS: UM RELATO DE EXPERIÊNCIA DIDÁTICA</i> ", Sociedade Brasileira de Ciências Forenses.
2022	Primeiro Lugar do Prêmio Destaque Forense na categoria Melhor Artigo Científico na Área de Ciências Forenses " <i>In Silico Infrared Characterization of Synthetic Cannabinoids by Quantum Chemistry and Chemometrics</i> ", Sociedade Brasileira de Ciências Forenses.
2020	4º Prêmio Destaque Forense - Categoria "Melhor Livro na Área de Ciências Forenses": " <i>Fundamentos de Química Forense: Uma análise prática da Química que soluciona crimes 2ª Edição</i> ", Sociedade Brasileira de Ciências Forenses.
2019	Mención Especial en Sesión Póster - Sesión Young TIAFT Latinoamérica, The International Association of Forensic Toxicologists (TIAFT).

PATENTE

BRUNI, A. T. ; SOUZA, M. A. ; RODRIGUES, C. H. P. ; CASTRO, J. S. ; SANTOS, C. ; SINHORINI, L. F. C. Patente: Privilégio de Inovação. Número do registro: BR1020220107084, título: "MÉTODO PARA GERAÇÃO DE UMA BIBLIOTECA DE DADOS ESPECTROSCÓPICOS DE SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS ATRAVÉS DE MODELOS COMPUTACIONAIS", Instituição de registro: INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Depósito: 01/06/2022.

ARTIGOS PUBLICADOS NO PERÍODO

ANO	REVISTA	TÍTULO
2023	Revista Brasileira de Ciências Policiais ‡	Diálogo entre a Química e o Direito: uma aproximação necessária para a Lei de Drogas
	Psychoactives ‡	<i>In Silico Infrared Spectroscopy as a Benchmark for Identifying Seized Samples Suspected of Being N-Ethylpentylone.</i>
	Forensic Toxicology ‡	<i>Acute, chronic, and post-mortem toxicity: a review focused on three different classes of new psychoactive substances.</i>
2022	Scientific Reports	<i>Untargeted lipidomic analysis of plasma from obese women submitted to combined physical exercise</i>
	Research, Society and Development ‡	Ciência Forense ou Ciências Forenses? Uma análise conceitual.
	Talanta Open	<i>Use of voltammetric and chemometric tools to develop a sensor in forensic chemistry.</i>
2021	Journal of the Brazilian Chemical Society (JBACS) ‡	<i>In silico Evaluation of Cucurbit[6]uril as a Potential Detector for Cocaine and Its Adulterants Lidocaine, Caffeine, and Procaine.</i>
	Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems ‡	<i>Can NMR spectroscopy discriminate between NPS amphetamines and cathinones? An evaluation by in silico studies and chemometrics.</i>
	Química Nova ‡	Vidros automobilísticos como vestígios de cena de crime: uma abordagem multivariada.
	Imaging Science in Dentistry	<i>Can a spontaneous smile invalidate facial identification by photo-anthropometry?</i>
	Computational and Theoretical Chemistry	<i>Synthetic fentanyl evaluation and characterization by infrared spectroscopy employing in silico methods.</i>
	Forensic Chemistry	<i>Fe(II), Ni(II), Cu(II), and Co(II) salen Schiff base complexes: Proposal for a voltammetric sensor to analyze cocaine hydrochloride and its interferents.</i>
	Results in Chemistry ‡	<i>Combining experimental and theoretical approaches to study the structural and spectroscopic properties of Flakka (α-pyrrolidinopentiophenone).</i>
	Brazilian Journal of Analytical Chemistry (BrJAC)	<i>Analytical Challenges for Identification of New Psychoactive Substances: A Literature-Based Study for Seized Drugs.</i>
	Journal of the Brazilian Chemical Society (JBACS)	<i>In silico Risk Assessment Studies of New Psychoactive Substances Derived from Amphetamines and Cathinones.</i>
	Journal of Chemical Information and Modeling (JCIM)	<i>In silico infrared characterization of synthetic cannabinoids by quantum chemistry and chemometrics.</i>
2020	Periódico Tchê ‡	Espectroscopia teórica na região do infravermelho: Uma abordagem didática.
2019	SSRN ‡	Estudo sobre a percepção da população em relação à Lei de Drogas brasileira.
	Science & Justice ‡	<i>In silico toxicity as a tool for harm reduction: A study of new psychoactive amphetamines and cathinones in the context of criminal science.</i>

‡ – Artigos em que fui o primeiro autor ou autor correspondente.

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 - INTRODUÇÃO AO TEMA	12
1.1 INTRODUÇÃO	13
1.1.1 ESTRUTURA QUÍMICA.....	13
1.1.2 QUÍMICA TEÓRICA	15
1.1.3 ESPECTROSCOPIA.....	16
1.1.4 FORENSE	18
1.2 JUSTIFICATIVA	19
1.3 RELEVÂNCIA DO ESTUDO	20
1.4 OBJETIVOS.....	23
1.5 ORGANIZAÇÃO.....	23
REFERÊNCIAS.....	24

CAPÍTULO 2 - ESPECTROSCOPIA NA REGIÃO DO ULTRAVIOLETA-VISÍVEL.....Erro! Indicador não definido.

2.1 INTRODUÇÃO	Erro! Indicador não definido.
2.2 SISTEMA DE ESTUDO	Erro! Indicador não definido.
2.3 PROCEDIMENTO COMPUTACIONAL	Erro! Indicador não definido.
2.3.1 ETAPA I – Avaliação estrutural e eletrônica... Erro! Indicador não definido.	
2.3.2 ETAPA II – Avaliação espectroscópica..... Erro! Indicador não definido.	
2.3.3 PARTE III – Avaliação estatística de anfetaminas e catinonas	Erro! Indicador não definido.
2.4 RESULTADOS	Erro! Indicador não definido.
2.4.1 ETAPA I – Avaliação estrutural e eletrônica... Erro! Indicador não definido.	
2.4.2 ETAPA II – Avaliação espectroscópica..... Erro! Indicador não definido.	
2.4.3 ETAPA III – Avaliação estatística de anfetaminas e catinonas	Erro! Indicador não definido.
2.5 DISCUSSÕES.....	Erro! Indicador não definido.
2.6 CONCLUSÃO.....	Erro! Indicador não definido.
REFERÊNCIAS.....	Erro! Indicador não definido.

CAPÍTULO 3 – ESPECTROSCOPIA NA REGIÃO DO INFRAVERMELHOErro! Indicador não definido.

3.1 INTRODUÇÃO	Erro! Indicador não definido.
3.2 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	Erro! Indicador não definido.
3.2.1 ETAPA I - Análise experimental	Erro! Indicador não definido.
3.2.2 ETAPA II – Análise computacional.....	Erro! Indicador não definido.
3.2.3 ETAPA III – Análise estatística	Erro! Indicador não definido.

Dados experimentais	Erro! Indicador não definido.
Modelos com os dados computacionais.....	Erro! Indicador não definido.
Avaliação da capacidade de predição dos modelos	Erro! Indicador não definido.
Predição das amostras de interesse	Erro! Indicador não definido.
3.3 RESULTADOS	Erro! Indicador não definido.
3.3.1 ETAPA I - Análise experimental	Erro! Indicador não definido.
3.3.2 ETAPA II – Análise computacional.....	Erro! Indicador não definido.
3.3.3 ETAPA III – Análise estatística	Erro! Indicador não definido.
Previsão das amostras apreendidas por PLS-DA	Erro! Indicador não definido.
3.4 DISCUSSÕES	Erro! Indicador não definido.
3.5 CONCLUSÃO	Erro! Indicador não definido.
REFERÊNCIAS	Erro! Indicador não definido.

CAPÍTULO 4 – ESPECTROSCOPIA DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR**Erro! Indicador não definido.**

4.1 INTRODUÇÃO	Erro! Indicador não definido.
4.2 SISTEMA DE ESTUDO	Erro! Indicador não definido.
4.3 PROCEDIMENTO COMPUTACIONAL	Erro! Indicador não definido.
4.3.1 ETAPA I – Obtenção do fator de correção	Erro! Indicador não definido.
4.3.2 ETAPA II – Aplicação ao sistema de estudo ...	Erro! Indicador não definido.
4.3.3 ETAPA III – Análise multivariada.....	Erro! Indicador não definido.
4.4 RESULTADOS	Erro! Indicador não definido.
4.4.1 ETAPA I – Obtenção do fator de correção	Erro! Indicador não definido.
4.4.2 ETAPA II – Aplicação ao sistema de estudo ...	Erro! Indicador não definido.
4.4.3 ETAPA III – Análise multivariada.....	Erro! Indicador não definido.
4.5 DISCUSSÕES	Erro! Indicador não definido.
4.6 CONCLUSÃO	Erro! Indicador não definido.
REFERÊNCIAS	Erro! Indicador não definido.

CONSIDERAÇÕES FINAIS	29
APÊNDICE	Erro! Indicador não definido.

CAPÍTULO 1

INTRODUÇÃO AO TEMA

1.1 INTRODUÇÃO

“Chemists are dreamers. We think up new molecules and bring them to life.”
Carolyn Bertozzi²

A ciência, no âmbito da Filosofia e Sociologia, não possui uma definição consensual. Essa ausência se deve ao caráter complexo e dinâmico que as ciências possuem [1], além de algumas particularidades, como é o caso da química [2]. Entretanto, em todo esse processo, um dos pilares mais fundamentais e indissociáveis da humanidade é a linguagem. Desde os níveis mais basilares do ensino, como nas Diretrizes Curriculares Nacionais do Ensino Médio, que é o documento básico para a organização e planejamento do ensino brasileiro, há indicação de que a aprendizagem é significativa mediante a decodificação da linguagem [3,4]. Assim, podem-se utilizar representações ou modelos para tornar a realidade mais simples para que seja possível compreender as ciências e a química sob diferentes aspectos [5].

1.1.1 ESTRUTURA QUÍMICA

A busca por meios de representar as estruturas moleculares percorre a história das ciências, em específico a química. Vários modelos foram propostos, modificados, reelaborados, descartados ou criticados com único objetivo de melhorar o entendimento sobre átomos, fórmulas e disposições especiais [5] de algo que é invisível e abstrato [6].

Representamos os átomos por seus símbolos atômicos e suas ligações por diferentes formas. F. A. Kekulé von Stradonitz e, simultaneamente e independentemente, A. S. Couper, propuseram a tetravalência do carbono e posteriormente a confirmaram [7]. J. H. van't Hoff e J. A. Le Bel contribuíram para o entendimento da estrutura tetraédrica do carbono e da estereoquímica de compostos orgânicos [8]. G. N. Lewis propôs desenhos nos quais há pares de elétrons ligantes e não ligantes que são representados por pontos duplos (**Figura 1.1A**). Ainda, há outras formas de representar essas estruturas como a fórmula molecular (**Figura 1.1B**), de traços (**Figura 1.1C**), condensada (**Figura 1.1D**) e as tridimensionais [9].

² Carolyn Ruth Bertozzi é química, nascida em 10 de outubro de 1966 em Boston (US). Ganhou o Prêmio Nobel de Química de 2022 (química bioortogonal) e é uma pessoa *queer*.

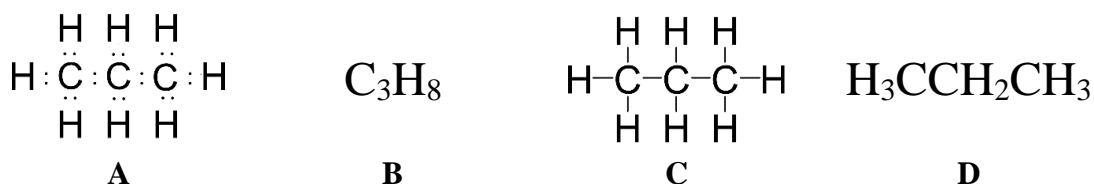


Figura 1.1 Representações bidimensionais comumente utilizadas (A) estrutura de Lewis, (B) fórmula molecular, (C) fórmula de traço e (D) fórmula condensada.

As representações tridimensionais procuram fornecer informações sobre o arranjo espacial das estruturas químicas. A primeira proposta de arranjo tridimensional, onde os elétrons foram organizados nos vértices de um cubo (oito elétrons nos oito vértices) foi proposta por G. N. Lewis (**Figura 1.2A**) [10]. A projeção de Newman é uma das mais clássicas (**Figura 1.2B**). Os sistemas em coordenadas cartesianas (x, y, z – **Figura 1.2C**) e as coordenadas internas (com comprimentos de ligação, ângulos de ligação e torção ou diedral) são mais modernas. Esses formatos são os mais utilizados em sistemas computacionais, pois com eles podemos representar os graus de liberdade e definir a flexibilidade estrutural [11].

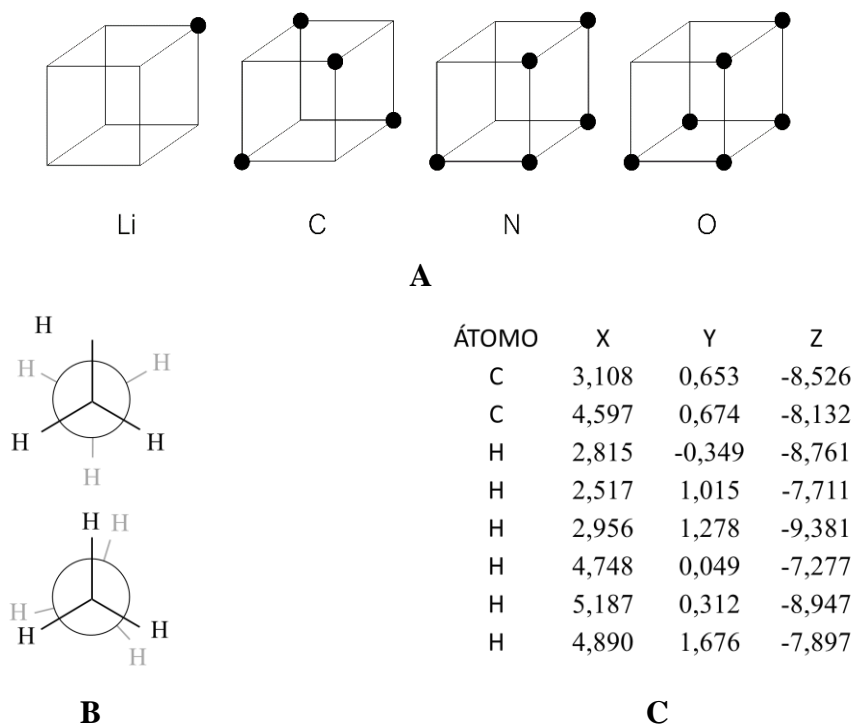


Figura 1.2 Representações tridimensionais para estruturas químicas (A) representação cubica de Lewis [10], (B) projeção de Newman [9] e (C) coordenadas cartesianas [12].

1.1.2 QUÍMICA TEÓRICA

De maneira mais específica, essas representações procuram indicar uma forma de visualizar a disposição bi ou tridimensional dos átomos. Esses consistem, basicamente, de um núcleo (prótons e nêutrons) pequeno, denso e com carga positiva que é rodeado de elétrons. Esses, por sua vez, possuem cerca de 1.800 vezes menos massa que o próton e têm carga negativa, em um espaço relativamente grande [13]. Os prótons, com sua carga positiva, exercem força atrativa sobre os elétrons. No entanto, devido ao movimento eletrônico e à repulsão entre os elétrons, a força atrativa não é efetiva (seguindo o modelo clássico) [14]. Esse equilíbrio núcleo-elétrons foi por muito tempo interpretado como um “sistema solar” [15]. No entanto, de Broglie (1924) demonstrou que os elétrons também possuíam comportamento ondulatório, e não apenas corpuscular. Pela combinação dos trabalhos de Planck (1900) – relacionando frequência a energia – e de Einstein (1905) – relacionando massa e energia (Efeito Fotoelétrico) – que de Broglie deu início às representações e entendimento matemático dos átomos pela mecânica quântica [16].

O modelo para a representação quântica mais aplicado atualmente foi proposto por Schrödinger (1926), que define que cada elétron pode ser descrito por uma função de onda que evolui com o tempo de acordo com a **Equação 1** [17].

$$i\hbar \frac{d}{dt} |\Psi(\vec{r}, t)\rangle = \hat{H} |\Psi(\vec{r}, t)\rangle \quad \text{Equação 1}$$

onde, de acordo com a notação de Dirac, o termo $|\Psi(\vec{r}, t)\rangle$ representa um vetor de estado em um dado instante de tempo t . O termo i é uma unidade imaginária e o \hbar é a constante de Planck dividida por 2π . Por fim, o \hat{H} atua no vetor de estados como um operador auto adjunto, sendo a representação da energia total do sistema. No entanto, esse último componente da equação não é definido e precisa ser determinado a partir das propriedades físicas de cada sistema estudado. Assim, a resolução para essa equação não fornece um significado físico-químico. Para que haja esse significado, a função de onda precisa ser interpretada como densidade de probabilidade ($|\psi(r)|^2$) [17].

Devido à complexidade de resolver cada elétron do sistema, essa função possui resposta exata apenas para átomos hidrogenóides (um elétron, como H , He^+ e Li^{2+}); para sistemas maiores a resolução se torna mais complexa. Para contornar essa limitação, outros modelos foram propostos, descartados ou reformulados. Um dos que ganharam maior popularidade foi a Teoria do Funcional da Densidade (DFT – *Density Functional*

Theory) [18–22], fundamentada nos trabalhos de Hohenberg e Kohn (1964) [23], e Kohn e Sham (1965) [24]. A DFT faz uma aproximação na qual os elétrons não são tratados pontualmente (**Figura 1.3A**), mas como uma densidade eletrônica (densidade de spin e seus gradientes – **Figura 1.3B**) [25–27].



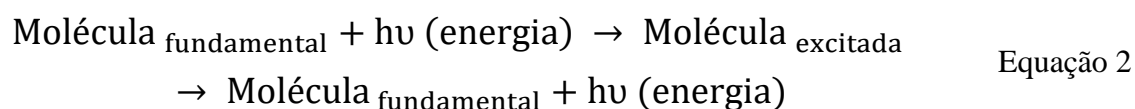
Figura 1.3 Representação de modelos de mecânica quântica, onde há os problemas de (A) muitos corpos e (B) densidade eletrônica, sendo que em cinza são representados os elétrons ou sua densidade eletrônica e em laranja o núcleo.

De acordo com a mecânica quântica, a energia associada ao movimento das partículas é “quantizado” a valores específicos. Essa movimentação pode ocorrer de três maneiras: translacional (ação espacial), rotacional (mudança de orientação) e vibracional (movimento periódico de estiramento e dobramento das ligações). As alterações eletrônicas podem acompanhar as outras movimentações, mas essa é específica para os elétrons [28].

Com esses cálculos, além de obtermos valores discretos para as energias – do movimento das partículas e seus parâmetros estruturais (comprimento e ângulos) –, também podemos extrair informações sobre a molécula a partir das espectroscopias.

1.1.3 ESPECTROSCOPIA

De maneira geral, todas as espectroscopias consideram a absorção de energia por uma estrutura e a posterior emissão (**Equação 2**). Essas energias são expressas, em função da intensidade e característica da radiação, podendo ser indicadas em função da frequência (ν), número de onda ($\tilde{\nu} = \nu/c$), ou comprimento de onda ($\lambda = c/\nu$) [29].



Assim, pode-se definir a espectroscopia como método que representa, por meios gráficos, a quantidade de radiação (energia) absorvida e/ou emitida por moléculas e

átomos [30]. Cada comprimento de onda está associado à representação de um tipo de transição energética e de uma técnica espectroscópica (**Figura 1.4**).

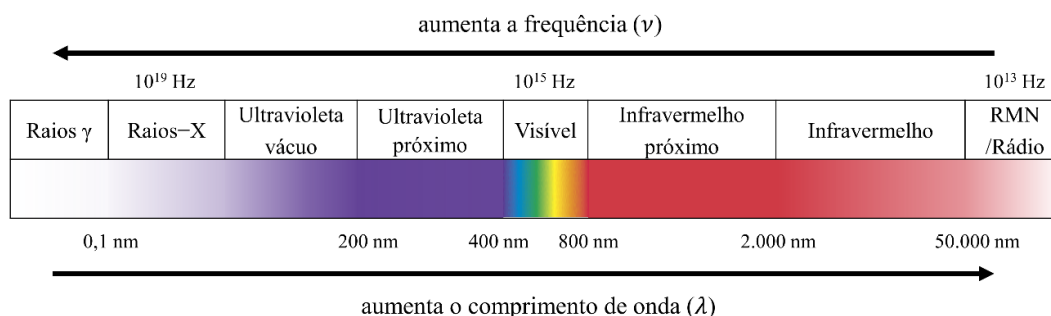


Figura 1.4 Espectro eletromagnético indicando o sentido do aumento da frequência e do comprimento de onda para cada faixa que pode ser empregada nas espectroscopias [29–32].

A região do espectro ultravioleta-visível está associada às transições energéticas eletrônicas ($\sim 100 \text{ kcal mol}^{-1}$); o infravermelho com as vibracionais (1 kcal mol^{-1}); as radiofrequências e transições rotacionais com a ressonância magnética nuclear ($10^{-4} \text{ kcal mol}^{-1}$). Comparando com o universo macroscópico, as ondas de raios- γ possuem o tamanho aproximado do núcleo dos átomos, o comprimento das ondas do visível teria tamanho próximo aos protozoários e as de radiofrequência algo próximo aos edifícios [9,29,30].

A Espectroscopia na região do Ultravioleta-visível (UV-Vis) possui um alcance no espectro eletromagnético na faixa de 180 nm até 800 nm. De maneira geral, quando uma radiação contínua incide sobre uma molécula essa pode ter seus elétrons promovidos a níveis eletrônicos mais energéticos, isto é, podem sair de um estado fundamental para um estado excitado ($\Delta E = [E_{excitado} - E_{fundamental}] = h\nu$). A mais provável transição ocorre entre o orbital HOMO (*highest occupied molecular orbital*) para o LUMO (*lowest unoccupied molecular orbital*), mas quanto mais complexa a molécula, mais orbitais participam dessas transições [29,33,34].

A Espectroscopia na região do Infravermelho (2.500 – 25.000 nm) se fundamenta nas diferenças de energia vibracional, isto é, a partir da técnica conseguimos uma representação das deformações da estrutura (estiramentos axiais ou dobras angulares). Essas modificações possuem relação entre a densidade eletrônica dos átomos (ligação simples, dupla, tripla ou diferentes tipos de átomos) e a frequência com que elas são deformadas. Isso possibilita a análise dos componentes estruturais das mais variadas moléculas por meio desses dados e de sua representação gráfica [35–38].

Na Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear ($> 10^7$ nm) os deslocamentos químicos (^1H , ^{13}C , ^{15}N , ^9F e ^{31}P) são as propriedades observadas e dependem da interação de campos eletrônicos (magnéticos). De maneira mais específica, o resultado da técnica representa quais núcleos atômicos inverteram seu alinhamento do *spin* em relação a um campo magnético externo. O espectro irá representar a absorção resultante, fornecendo informações sobre como o núcleo é afetado pelo ambiente químico (ligações ou interações) [32,39–41].

Todas essas possíveis informações espectroscópicas possibilitam a compreensão das mais variadas estruturas químicas sob diferentes perspectivas. Desse modo, uma das aplicações, dentre várias outras, que mais tem chamado a atenção é identificação de moléculas que podem ser essenciais para elucidar tipos específicos de crimes.

1.1.4 FORENSE

A história da humanidade é atravessada pela necessidade de mediar conflitos relacionados com a vida em comunidade. A forma encontrada varia dependendo da sociedade e de seus valores sociais e morais. Contudo, o elo em comum é o estabelecimento de normas balizadoras de condutas. Muitas vezes, a indicação de proibição de uma conduta leva à definição de um crime, que deverá ser julgado mediante a apresentação de provas [42,43].

É importante entender que todo tipo de ação, independentemente da origem – criminosa, acidental, dentre outras – deixará vestígios, que consistem em informações que são importantes para a compreensão e reconstrução dos fatos [44,45]. Compreender esses vestígios e as informações deles decorrentes pode fornecer elementos sobre a dinâmica e a autoria das ações de interesse [45–47]. Assim, o objetivo das investigações consiste em utilizar o método científico para reconstruir o acontecimento por meio de análise e interpretação de vestígios. Isso leva à formulação de um ou mais modelos que têm por objetivo representar da maneira mais precisa a verdade acessível dos acontecimentos. A ideia é fornecer elementos fidedignos que auxiliem na elucidação da ação [44].

A prática forense, em especial a química forense, faz uso das mais variadas técnicas para analisar os vestígios. As respostas devem ser adequadamente ajustadas para que haja entendimento da ação delituosa que comprova a sua materialidade [48].

1.2 JUSTIFICATIVA

A conceituação moderna de Ciência Forense perpassa o entendimento de ser simplesmente focada na avaliação de vestígios [45,49]. Nesse contexto, o conceito de ciência forense tem sido ressignificado para o conceito de inteligência forense, que consiste em um movimento de integração entre a informação científica e os requerimentos da lei [50–53].

Dessa maneira, a informação científica pode ser utilizada não apenas para a demonstração de autoria e materialidade do crime, mas em um sentido abrangente no qual a informação técnica seja usada dentro de um processo de informação [51–54]. crime [55]. Esse processo é essencial para a interpretação de vestígios no contexto geral da investigação, fazendo com que o conhecimento auxilie no processo de tomada de decisão que engloba todo o procedimento de investigação e aplicação da justiça [56].

Os cientistas forenses avaliam dados e situações baseadas em casos específicos, nos quais as particularidades devem ser entendidas e contextualizadas de maneira integrada [45,49,57]. A coleta, o processamento e a interpretação de dados científicos são importantes para a compreensão do procedimento de análise de vestígios dentro do contexto jurídico. Isso pode auxiliar a evitar erros e vieses, permitindo uma maior segurança jurídica [50,52].

A Ciência Forense bem conduzida em um contexto de inteligência é essencial para a correta aplicação da justiça. Uma das aplicações mais importantes dos métodos científicos no sistema de justiça envolve a constatação de drogas e a identificação correta da substância.

De diferentes maneiras os países lançam mão de medidas repressivas contra o tráfico e muitos utilizam medidas preventivas contra o uso de drogas. A Lei que trata do tema em nosso país é a Lei nº 11.343/2006 (Lei de Drogas), a qual dispõe: “*consideram-se como drogas as substâncias ou os produtos capazes de causar dependência, assim especificados em lei ou relacionados em listas atualizadas periodicamente pelo Poder Executivo da União.*” A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) é o órgão responsável por definir quais substâncias são ilícitas. Consideram-se como drogas as substâncias ou os produtos capazes de causar dependência, discriminados na Portaria nº 344/98 da ANVISA, que são atualizadas pelas Resoluções da Diretoria Colegiada (RDCs) da mesma agência regulamentadora [58,59].

Segundo a Lei nº 11.343/2006 há duas informações científicas relevantes para atestar a materialidade dos crimes previstos: a constatação e a confirmação da substância questionada. Os exames relacionados a essas informações são registrados respectivamente no laudo de constatação e no laudo definitivo. Esses documentos são necessários para atestar a natureza e a quantidade da suposta substância ilícita. O primeiro deles consiste em uma caracterização provisória da natureza da substância. Os métodos analíticos utilizados nesta etapa do procedimento criminal são mais simples, geralmente colorimétricos. Possuem alta sensibilidade, mas não são específicos e podem ser encontrados resultados falso-positivos e falso-negativos [60]. Os testes de confirmação são mais confiáveis, mas consideravelmente mais caros, uma vez que eles exigem equipamentos sofisticados, padrões analíticos, examinadores especializados, preparação complexa de amostras e podem ser destrutivos [61,62]. Considerando as grandes dificuldades da segurança pública e o baixo investimento feito nos mecanismos de investigação, a busca por métodos mais eficientes e menos onerosos é essencial. Dessa maneira, tanto os métodos de constatação quanto os definitivos precisam continuamente ser atualizados na busca de procedimentos que possam ser mais efetivos e que tenham informações mais acessíveis tanto em termos de custo quanto de tempo.

1.3 RELEVÂNCIA DO ESTUDO

O tráfico de drogas reúne esforços internacionais porque envolve risco à saúde humana e crimes conexos. De acordo com a estimativa do “*European Police Office*” (EUROPOL), em 2017 cerca de 65% dos grupos de crime organizado estão envolvidos no tráfico de drogas e geralmente são traficados mais de um tipo de droga. Há, ainda, crimes que são associados ao tráfico, o que faz com que a violência como um todo aumente [63]. Dessa forma, o crime organizado ainda é um grande desafio de segurança. Nesse contexto, a ciência forense é crucial para auxiliar o processo de inteligência criminal. O crescente desenvolvimento tecnológico e científico aumentou a importância da ciência forense no mundo jurídico. Contudo, sua eficácia tem sido discutida em grande extensão [52,64,65].

Na questão específica das drogas, a eficiência dos testes científicos é crítica. Considerando que o Brasil tem a terceira maior população carcerária do mundo, segundo o *World Prison Brief* (<https://www.prisonstudies.org/>), os exames periciais sobre drogas devem ser suficientemente seguros para entregar uma análise científica de qualidade.

Além das drogas tradicionais, os exames sobre drogas ainda envolvem um novo desafio: as Novas Substâncias Psicoativas (NPS – *New Psychoactive Substances*), que também podem ser conhecidas como drogas de desenho (*design drugs*), *legal highs*, sais de banho (*bath salts*) [66,67].

O aparecimento desses compostos tem muitas razões, podem ter surgido com a finalidade de burlar proibições e legislações, além de fornecer opções recreativas similares. As novas drogas vêm surgindo a partir de modificações químicas nas estruturas originalmente proibidas. Além disso, essas novas substâncias dificultam a detecção, fazendo com que a fiscalização se torne ineficaz e possibilitam que não haja previsão de proibição [68].

De acordo com o Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime (*United Nations Office on Drugs and Crime – UNODC*), entre 2009–2021, 106 países e territórios relataram o surgimento de 1127 NPS diferentes [69,70]. Contudo, sabe-se que algumas dessas substâncias são conhecidas há mais de 30 anos, de modo que o termo "novo" não se refere necessariamente a novas drogas, mas a substâncias que recentemente se tornaram uma ameaça à saúde pública [70,71]. No entanto, essas substâncias não estão no escopo de drogas controladas pelas Convenções das Nações Unidas de 1961 (Convenção Única sobre Drogas Entorpecentes) e de 1971 (Convenção sobre Substâncias Psicotrópicas), seja em sua forma pura ou em misturas. Por não haver essa indicação, tornaram-se uma ameaça à saúde pública em muitos países [69,70,72].

Devido ao caráter dinâmico associado ao mercado [73], a necessidade de respostas céleres em relação ao mecanismo de detecção é importante para orientar a aplicação mais eficiente da lei [74,75].

Apesar da inquestionável importância dos métodos experimentais, a velocidade das análises e a obtenção de métodos confiáveis de detecção tornam-se aspectos importantes frente ao surgimento dessas substâncias no mercado. Os métodos *in silico* apresentam uma grande potencialidade, pois têm evoluído de maneira significativa, tornando-se mais precisos com relação à previsão dos resultados experimentais.

O estudo teórico tem sido de grande valia para o entendimento de diversos sistemas. A aplicação na área forense tem crescido nos últimos tempos, auxiliando no entendimento de diversos problemas químicos associados aos estudos de substâncias ilícitas [76–83]. A grande vantagem dos estudos *in silico* é que eles podem fornecer informações fidedignas a um custo mais baixo e de forma mais célere que os métodos experimentais, apesar da importância destes.

O estudo computacional pode ser hábil em explicar em nível molecular resultados experimentais, além de poderem dar uma perspectiva sobre diversas propriedades e comportamento dessas novas drogas dessas substâncias. Dessa maneira, as NPS podem ser estudadas tanto por métodos experimentais quanto por métodos teóricos (*in silico*), sendo que nesse último caso temos uma ferramenta de grande utilidade dada a velocidade em que essas novas substâncias estão surgindo [84].

1.4 OBJETIVOS

O **objetivo geral** deste trabalho é utilizar metodologias *in silico* para estudar problemas forenses relacionados à detecção e caracterização de drogas. A proposta principal é estudar as NPS por diferentes métodos de química quântica e estatísticos em um esforço orientado pela abordagem interdisciplinar do conhecimento forense, com foco na informação técnica e científica.

Os **objetivos específicos** podem ser estabelecidos como:

- A. Estudar diferentes níveis de metodologias teóricas para o cálculo das estruturas de mínima energia possíveis para as moléculas sugeridas.
- B. Desenvolver, validar e aplicar um modelo para a compreensão dos dois diferentes grupos de NPS aqui propostos.
- C. Avaliar se há possibilidade de propor uma tomada de decisão mais assertiva no caso do aparecimento de outras NPS que ainda são desconhecidas.
- D. Buscar como esses conhecimentos podem ser aplicados em mecanismos legais.

1.5 ORGANIZAÇÃO

Diante dessa breve introdução, a justificativa, os objetivos e a relevância dos principais temas abordados nessa tese de doutorado, foi decidido organizar a estrutura do documento de acordo com a ordem espectroscópica de energia. Assim, o:

- Capítulo 2 trata dos resultados referentes à Espectroscopia na região do Ultravioleta-visível;
- Capítulo 3 aborda a Espectroscopia na região do Infravermelho; e por fim,
- Capítulo 4 refere-se discussões a Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.

Em cada capítulo foram abordadas as particularidades da questão das drogas, no caso das Novas Substâncias Psicoativas, e como a integração dessas respostas pode auxiliar na tomada de decisão em um contexto de Inteligência Forense.

REFERÊNCIAS

- [1] M.C.M. Oki, E.F. Moradillo, O ensino de história da química: contribuindo para a compreensão da natureza da ciência, **Ciência & Educação (Bauru)**. 14 (2008) 67–88. <https://doi.org/10.1590/S1516-73132008000100005>.
- [2] J.F. Ornellas, L.G. Melo, Uso de histórias em quadrinhos para ensinar ciências/química por meio dos superpoderes dos heróis, **Experiências Em Ensino de Ciências**. 15 (2020) 558–573. <https://fisica.ufmt.br/eenciojs/index.php/eenci/article/view/578/549> (accessed January 30, 2023).
- [3] Brasil, Decreto n. 5.154, de 23 de julho de 2004, Brasil, 2004. https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2004-2006/2004/Decreto/D5154.htm#art9 (accessed January 30, 2023).
- [4] Brasil, Conselho Nacional de Educação (CNE), Resolução n. 3, de 26 de junho de 1998, Brasil, 1998. http://portal.mec.gov.br/cne/arquivos/pdf/rceb03_98.pdf (accessed January 30, 2023).
- [5] A.C.P. Feltrin, M.M. Martins, Representação de estruturas químicas, **Revista Eletrônica Disciplinarum Scientia - Ciências Naturais e Tecnológicas**. 13 (2012) 103–110. <https://periodicos.ufn.edu.br/index.php/disciplinarumNT/article/viewFile/1297/1229> (accessed January 30, 2023).
- [6] H.C. Damasceno, M.S. Brito, E.J. Wartha, As representações mentais e a simbologia química, **XIV Encontro Nacional de Ensino de Química (XIV ENEQ)**. (2008). <http://www.quimica.ufpr.br/eduquim/eneq2008/resumos/R0623-1.pdf> (accessed January 30, 2023).
- [7] H. Nogueira, P. Porto, Entre tipos e radicais: a construção do conceito de valência, **Quim Nova**. 42 (2018) 117–127. <https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170311>.
- [8] A.P. Chagas, 100 anos de Nobel - Jacobus Henricus van't Hoff, **Química Nova Na Escola**. (2001) 25–27. <http://qnesc.sbq.org.br/online/qnesc14/v14a05.pdf> (accessed April 21, 2023).
- [9] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, Organic Chemistry, 2ª Edição, Oxford University Press, Oxford, 2012.
- [10] G.N. Lewis, The atom and the molecule, **J Am Chem Soc**. 38 (1916) 762–785. <https://doi.org/10.1021/ja02261a002>.
- [11] P.V.S.Z. Capriles, R. Trevizani, G.K. Rocha, L.E. Dardenne, F.L. Custódio, Modelos tridimensionais, in: H. Verli (Ed.), Bioinformática Da Biologia à Flexibilidade Molecular, 1ª Edição, Sociedade Brasileira de Bioquímica e Biologia Molecular - SBBq, São Paulo - SP, 2014: pp. 148–171.
- [12] A.H.C. Horn, Essentials of Computational Chemistry, Theories and Models, **J Chem Inf Comput Sci**. 43 (2003) 1720–1720. <https://doi.org/10.1021/ci010445m>.
- [13] P.Y. Bruice, Química Orgânica, 4ª Edição, Pearson Prentice Hall, São Paulo, 2006.
- [14] A.M. Oliveira, Introdução à modelagem molecular para química, engenharia e biomédicas: fundamentos e exercícios, 1ª Edição, Editora Appris, Curitiba - PR, 2018.
- [15] P.W. Atkins, L. Jones, Princípios de Química: Questionando a Vida Moderna e o Meio Ambiente, 3ª Edição, Bookman, Porto Alegre, 2006.
- [16] P.W. Atkins, R. Friedman, Molecular Quantum Mechanics, **Quantum**. 134 (2011) 588.
- [17] L. Alcácer, Formalismo da mecânica quântica, in: L. Alcácer (Ed.), Introdução à Química Quântica Computacional, 1ª Edição, IST Press, Lisboa - PT, 2007: pp. 63–120.
- [18] C. CRAMER, D.G. TRUHLAR, Theoretical chemistry accounts: new century issue, Springer Science & Business Media, 2013.
- [19] R. Custodio, N.H. Morgon, The Density-Functional Theory, **Quim Nova**. 18 (1995) 44–55.
- [20] A. Omotayo, A.K. Oyebamiji, O.R. Oyewole, B. Semire, A DFT-Based QSAR and Molecular Docking Studies on Potent Anti-Colon Cancer Activity of Pyrazole Derivatives, **Global Journal of Medical Research: B Pharma, Drug Discovery, Toxicology & Medicine**. 18 (2018) 9–21.
- [21] N.S. Babu, DFT studies of molecular structure, equilibrium constant for keto-enol tautomerism and geometrical isomerism (E-Z) of 2-amino-1-phenylpropan-1-one (Cathinone), **Pelagia Research Library**. 4 (2013) 147–153.
- [22] A. Pietropolli Charmet, Y. Cornaton, Benchmarking fully analytic DFT force fields for vibrational spectroscopy: A study on halogenated compounds, **J Mol Struct**. 1160 (2018) 455–462. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2018.01.089>.

- [23] P. Hohenberg, W. Kohn, Inhomogeneous Electron Gas, **Physical Review**. 136 (1964) 864–871. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.7.1912>.
- [24] W. Kohn, L.J. Sham, Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects, **Physical Review**. 140 (1965). <https://doi.org/10.1103/PhysRev.140.A1133>.
- [25] D.A. McQuarrie, J.D. Simon, Physical chemistry: a molecular approach, University Science Books, Sausalito, Calif., 1997.
- [26] E.G. Lewars, Computational Chemistry: Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics, 2^a Edição, Springer, Ontario, Canada, 2011. <https://doi.org/10.1007/978-90-481-3862-3>.
- [27] C.J. Cramer, Essentials of Computational Chemistry Theories and Models, 2004. <https://doi.org/10.1021/ci010445m>.
- [28] P. Atkins, J. de Paula, J. Keeler, Physical Chemistry, 11^a Edição, Oxford University Press, Oxford, 2018.
- [29] D.L. Pavia, G.M.; Lampman, G.S.; Kriz, J.A. Vyvyan, Introduction to Spectroscopy, 4^a Edição, Cengage Learning, 2008.
- [30] H. Damasceno, A.M. Bassini, Espectroscopia, **CienTec-USP**. (2021). <https://parquecientec.usp.br/passeio-virtual/tudo-sao-ondas/espectroscopia> (accessed January 31, 2023).
- [31] M. Manley, V. Baeten, Spectroscopic Technique: Near Infrared (NIR) Spectroscopy, in: Modern Techniques for Food Authentication, Elsevier, 2018; pp. 51–102. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814264-6.00003-7>.
- [32] H. Günther, NMR Spectroscopy: Basic Principles, Concepts and Applications in Chemistry, 3^a Edição, John Wiley and Sons Ltd, 2013.
- [33] N.K. Karmakar, S. Pandey, R.K. Pandey, S.S. Shukla, Solvatochromism: a tool for solvent discretion for UV-Vis spectroscopic studies, **Appl Spectrosc Rev**. 56 (2021) 513–529. <https://doi.org/10.1080/05704928.2020.1838918>.
- [34] M. L.C. Passos, M.L. M.F.S. Saraiva, Detection in UV-visible spectrophotometry: Detectors, detection systems, and detection strategies, *Measurement*. 135 (2019). <https://doi.org/10.1016/j.measurement.2018.12.045>.
- [35] E.W. Ciurczak, B. Igne, J. Workman, D.A. Burns, Handbook of Near-Infrared Analysis, CRC Press, 4^a Edição. Boca Raton : Taylor and Francis, 2021. <https://doi.org/10.1201/b22513>.
- [36] K.B. Beć, C.W. Huck, Breakthrough Potential in Near-Infrared Spectroscopy: Spectra Simulation. A Review of Recent Developments, **Front Chem**. 7 (2019). <https://doi.org/10.3389/fchem.2019.00048>.
- [37] R.F. Kranenburg, Y. Weesepeel, M. Alewijn, S. Sap, P.W.F. Arisz, A. van Esch, P.H.J. Keizers, A.C. van Asten, The importance of wavelength selection in on-scene identification of drugs of abuse with portable near-infrared spectroscopy, **Forensic Chemistry**. 30 (2022). <https://doi.org/10.1016/j.forc.2022.100437>.
- [38] Y. Cordeiro, L.M.T.R. Lima, Infravermelho, in: H. Verli (Ed.), Bioinformática Da Biologia à Flexibilidade Molecular, 1^a Edição, Sociedade Brasileira de Bioquímica e Biologia Molecular - SBBq, São Paulo - SP, 2014; pp. 221–235.
- [39] E. G. de Campos, A.J. Krotulski, B. S. De Martinis, J.L. Costa, Identification of synthetic cathinones in seized materials: A review of analytical strategies applied in forensic chemistry, **WIREs Forensic Science**. 4 (2022). <https://doi.org/10.1002/wfs2.1455>.
- [40] P. v. Bharatam, O.R. Valanju, A.A. Wani, D.K. Dhaked, Importance of tautomerism in drugs, **Drug Discov Today**. (2023) 103494. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2023.103494>.
- [41] A.A. Urbas, C.A. Corbett, E.P. Mazzola, NMR in forensics, **Magnetic Resonance in Chemistry**. 61 (2023) 59–65. <https://doi.org/10.1002/mrc.5312>.
- [42] J.A. Velho, G.C. Geiser, A. Espindula, Ciências Forenses - Uma introdução às principais áreas da criminalística moderna, 2^a Edição, Millennium Editora, Campinas, SP, 2013.
- [43] J.G. da Silva, Teoria do Crime, 5^a Edição, Millennium Editora, Campinas - SP, 2016.
- [44] United Nations Office on Drugs and Crime, ST/NAR/39: Conscientização sobre o local de crime e as evidências materiais em especial para pessoal não-forense, New York, 2010. https://www.unodc.org/documents/scientific/Crime_Scene_Awareness_Portuguese_Ebook.pdf (accessed November 30, 2022).

- [45] C. Roux, R. Bucht, F. Crispino, P. de Forest, C. Lennard, P. Margot, M.D. Miranda, N. NicDaeid, O. Ribaux, A. Ross, S. Willis, The Sydney declaration – Revisiting the essence of forensic science through its fundamental principles, **Forensic Sci Int.** 332 (2022). <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2022.111182>.
- [46] International Organization for Standardization, ISO 21043-2:2018 Forensic sciences - Part 2: Recognition, recording, collecting, transport and storage of items, Switzerland, 2018. <https://www.iso.org/standard/72041.html> (accessed November 30, 2022).
- [47] S. Ballou, M. Stolorow, M. Taylor, P.S. Bamberger, L. Brown, R. Brown, Y. Burney, D. Davenport, L. DePalma, S. Williams, C. Jones, R. Keaton, W. Kiley, J. Latta, M. Kline, K. Lanning, G. LaPorte, L.E. Ledray, R. Nagy, B.E. Ostrom, L. Schwind, S. Stoiloff, NISTIR 7928:2013 The biological evidence preservation handbook: Best practices for evidence handlers, Gaithersburg, United States, 2013. <https://doi.org/10.6028/NIST.IR.7928>.
- [48] A.T. Bruni, J.A. Velho, M.F. de Oliveira, Fundamentos De Química Forense: Uma Análise Prática Da Química Que Soluciona Crimes, 2ª Edição, Millennium Editora, Campinas - SP, 2019.
- [49] C.H.P. Rodrigues, M.E.A. Amaral, L.S. Mariotto, J.S. Castro, M.E. Mascarelli, J.A. Velho, A.T. Bruni, Ciência Forense ou Ciências Forenses? Uma análise conceitual, **Research, Society and Development.** 11 (2022) e177111234215. <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i12.34215>.
- [50] O. Ribaux, A. Baylon, C. Roux, O. Delémont, E. Lock, C. Zingg, P. Margot, Intelligence-led crime scene processing. Part I: Forensic intelligence, **Forensic Sci Int.** 195 (2010). <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2009.10.027>.
- [51] O. Ribaux, S.J. Walsh, P. Margot, The contribution of forensic science to crime analysis and investigation: Forensic intelligence, **Forensic Sci Int.** 156 (2006).
- [52] M. Morelato, A. Beavis, M. Tahtouh, O. Ribaux, P. Kirkbride, C. Roux, The use of forensic case data in intelligence-led policing: The example of drug profiling, **Forensic Sci Int.** 226 (2013). <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2013.01.003>.
- [53] O. Ribaux, A. Girod, S.J. Walsh, P. Margot, S. Mizrahi, Forensic intelligence and crime analysis, **Law, Probability and Risk.** 2 (2003). <https://doi.org/10.1093/lpr/2.1.47>.
- [54] S.P. and A.R. Eva Bruenisholz, The Intelligent Use of Forensic Data, ANZPAA National Institute of Forensic Science of Forensic Science. (2015).
- [55] UCL Jill Dando Institute, What is crime science?, (2018). <http://www.ucl.ac.uk/jill-dando-institute/about-us/jdi-background/what-is-crime-science> (accessed February 10, 2018).
- [56] M. Morelato, A. Beavis, M. Tahtouh, O. Ribaux, P. Kirkbride, C. Roux, The use of organic and inorganic impurities found in MDMA police seizures in a drug intelligence perspective, **Science and Justice.** 54 (2014). <https://doi.org/10.1016/j.scijus.2013.08.006>.
- [57] E. Cockbain, G. Laycock, Crime Science, OXFORD RESEARCH ENCYCLOPEDIA, CRIMINOLOGY AND CRIMINAL JUSTICE. (2017) 1–35. <https://doi.org/10.4324/9781843925842>.
- [58] ANVISA, Portaria nº 344, de 12 de maio de 1998. Aprova o regulamento técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial., Diário Oficial Da União. Brasília, DF. (1998). <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/legis/Portaria> (acessado em 20 de maio de 2015).
- [59] J.A. Velho, G.C. Geiser, A. Espindula, Ciências Forenses - uma introdução às principais áreas da Criminalística moderna, 1ª Edição, Millennium Editora, Campinas, SP, 2011.
- [60] K. Tsujikawa, Y.T. Iwata, H. Segawa, T. Yamamuro, K. Kuwayama, T. Kanamori, H. Inoue, Development of a new field-test procedure for cocaine, **Forensic Sci Int.** 270 (2017) 267–274. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2016.10.019>.
- [61] L. Hondebrink, J.J. Nugteren-van Lonkhuyzen, D. Van Der Gouwe, T.M. Brunt, Monitoring new psychoactive substances (NPS) in The Netherlands: Data from the drug market and the Poisons Information Centre, **Drug Alcohol Depend.** 147 (2015). <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2014.11.033>.
- [62] C.A.F. De Oliveira Penido, M.T.T. Pacheco, I.K. Lednev, L. Silveira, Raman spectroscopy in forensic analysis: Identification of cocaine and other illegal drugs of abuse, **Journal of Raman Spectroscopy.** 47 (2016). <https://doi.org/10.1002/jrs.4864>.
- [63] United Nations Office on Drugs and Crime, The Drug Problem and Organized Crime, Illicit Financial Flows, Corruption and Terrorism, 1st ed., United Nations publication, Sales No. E.13.XI.6, Vienna, 2017.

- [64] O. Ribaux, S.J. Walsh, P. Margot, The contribution of forensic science to crime analysis and investigation: Forensic intelligence, **Forensic Sci Int.** 156 (2006).
- [65] O. Ribaux, A. Girod, S.J. Walsh, P. Margot, S. Mizrahi, Forensic intelligence and crime analysis, **Law, Probability and Risk.** 2 (2003). <https://doi.org/10.1093/lpr/2.1.47>.
- [66] S. Stephens, L.M. Yates, Recreational drugs, in: *Drugs During Pregnancy and Lactation*, Elsevier, 2015. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-408078-2.00022-6>.
- [67] R. Brislin, Substance Abuse, in: *The Effective Security Officer's Training Manual*, Elsevier, 2014. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800003-8.00029-2>.
- [68] A. Dasgupta, Challenges in Laboratory Detection of Unusual Substance Abuse, 2017. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2016.07.004>.
- [69] H.-H. Chou, C.-H. Hsieh, C.-H. Chaou, C.-K. Chen, T.-H. Yen, S.-C. Liao, C.-J. Seak, H.-Y. Chen, Synthetic cathinone poisoning from ingestion of drug-laced "instant coffee packets", **Hum Exp Toxicol.** 40 (2021). <https://doi.org/10.1177/0960327121996043>.
- [70] United Nations Office on Drugs and Crime, Drug market trends: Cocaine, amphetamine-type stimulants, new psychoactive substances, in: United Nations Office on Drugs and Crime (Ed.), *World Drug Report 2022*, United Nations publication, Vienna, 2022: pp. 1–111. https://www.unodc.org/res/wdr2022/MS/WDR22_Booklet_4.pdf (accessed July 28, 2022).
- [71] R.A.S. Couto, L.M. Gonçalves, F. Carvalho, J.A. Rodrigues, C.M.P. Rodrigues, M.B. Quinaz, The Analytical Challenge in the Determination of Cathinones, Key-Players in the Worldwide Phenomenon of Novel Psychoactive Substances, **Crit Rev Anal Chem.** 48 (2018). <https://doi.org/10.1080/10408347.2018.1439724>.
- [72] United Nations Office on Drugs and Crime, GLOBAL OVERVIEW - DRUG DEMAND, DRUG SUPPLY, in: United Nations Office on Drugs and Crime (Ed.), *World Drug Report 2022*, United Nations publication, Vienna, 2022: pp. 1–83. https://www.unodc.org/res/wdr2022/MS/WDR22_Booklet_2.pdf (accessed July 28, 2022).
- [73] United Nations Office on Drugs and Crime, MARKET ANALYSIS OF SYNTHETIC DRUGS. Amphetamine-type stimulants, new psychoactive substances, 1st ed., United Nations publication, Sales No. E.17.XI.6, Vienna, 2017.
- [74] L. Harper, J. Powell, E.M. Pijl, An overview of forensic drug testing methods and their suitability for harm reduction point-of-care services, **Harm Reduct J.** 14 (2017). <https://doi.org/10.1186/s12954-017-0179-5>.
- [75] A. Kloosterman, A. Mapes, Z. Geradts, E. van Eijk, C. Koper, J. van den Berg, S. Verheij, M. van der Steen, A. van Asten, The interface between forensic science and technology: how technology could cause a paradigm shift in the role of forensic institutes in the criminal justice system, **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences.** 370 (2015). <https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0264>.
- [76] W. Kolodziejczyk, J. Jodkowski, T.M. Holmes, G. Hill, Conformational analysis of flephedrone using quantum mechanical models., **J Mol Model.** 19 (2013). <https://doi.org/10.1007/s00894-012-1673-z>.
- [77] G. Zapata-Torres, B.K. Cassels, J. Parra-Mouchet, Y.P. Mascarenhas, J. Ellena, a S. De Araujo, Quantum-chemical, NMR and X-ray diffraction studies on (+/-)-1-[3,4-(methylenedioxy)phenyl]-2-methylaminopropane., **J Mol Graph Model.** 26 (2008). <https://doi.org/10.1016/j.jmglm.2007.12.004>.
- [78] W. Kolodziejczyk, S. Kar, G.A. Hill, J. Leszczynski, A comprehensive computational analysis of cathinone and its metabolites using quantum mechanical approaches and docking studies, **Struct Chem.** 27 (2016). <https://doi.org/10.1007/s11224-016-0779-9>.
- [79] H.K. Holness, A. Jamal, A. Mebel, J.R. Almirall, Separation mechanism of chiral impurities, ephedrine and pseudoephedrine, found in amphetamine-type substances using achiral modifiers in the gas phase, **Anal Bioanal Chem.** 404 (2012). <https://doi.org/10.1007/s00216-012-6365-0>.
- [80] N. Milhazes, F. Borges, R. Calheiros, M.P.M. Marques, Identification of synthetic precursors of amphetamine-like drugs using Raman spectroscopy and ab initio calculations: beta-Methyl-beta-nitrostyrene derivatives., **Analyst.** 129 (2004). <https://doi.org/10.1039/b405290k>.
- [81] N. Milhazes, P. Martins, E. Uriarte, J. Garrido, R. Calheiros, M.P.M. Marques, F. Borges, Electrochemical and spectroscopic characterisation of amphetamine-like drugs: Application to the screening of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) and its synthetic precursors, **Anal Chim Acta.** 596 (2007). <https://doi.org/10.1016/j.aca.2007.06.027>.

- [82] R. Brause, H. Fricke, M. Gerhards, R. Weinkauff, K. Kleinermanns, Double resonance spectroscopy of different conformers of the neurotransmitter amphetamine and its clusters with water, **Chem Phys.** 327 (2006). <https://doi.org/10.1016/j.chemphys.2006.03.029>.
- [83] G. Wang, J. Shen, Terahertz spectroscopic investigation of methylenedioxy amphetamine, **Proceedings of SPIE.** 6840 (2007). <https://doi.org/10.1117/12.755338>.
- [84] C.E.M. Santos, Toxicologia in silico: uma nova abordagem para análise do risco químico., **RevInter Revista Intertox de Toxicologia, Risco Ambiental e Sociedade.** 4 (2011).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A ciência forense tem se tornado de grande interesse porque é de extrema importância para a manutenção dos direitos e garantias fundamentais. É essencial que qualquer processo jurídico seja instruído por provas fidedignas sobre um determinado fato. Evidências produzidas por meio de análise de vestígios só têm validade quando criam um repertório probatório com fundamentação científica. Esta, por sua vez, deve ser adaptada da melhor forma possível para responder aos anseios legais e dirimir pontos controversos.

Entender como a lei acessa a informação é necessário para a compreensão dos limites da aplicação da ciência ao mundo jurídico. Isso contribui com a transparência dos procedimentos e aumenta a garantia de que a ciência forense tenha um alcance adequado ao seu propósito.

Nesta tese foram apresentados os desafios relacionados à constatação e à confirmação da natureza de NPS (do inglês *New Psychoactive Substances* ou em português Novas Substâncias Psicoativas), mais precisamente as anfetaminas e catinonas. A ausência de dados sobre esses compostos pode criar uma série de armadilhas jurídicas. No contexto internacional, esses problemas também são encontrados, o que mostra a utilidade dos estudos aqui realizados.

De modo particular, esta tese se propôs a quatro objetivos específicos. O primeiro compreendia “**estudar diferentes níveis de metodologias teóricas para o cálculo das estruturas de mínima energia possíveis para as moléculas sugeridas**”. No Capítulo 2 foi realizada a análise conformacional da anfetamina e relacionamos com diferentes estruturas experimentais. No Capítulo 4, em especial, utilizamos três diferentes funcionais para estudar os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN). A partir deles demonstramos a que os funcionais híbridos possibilitam, ainda, resultados mais assertivos com a necessidade de um tempo computacional menor quando comparado aos demais funcionais. O segundo objetivo específico propunha “**desenvolver, validar e aplicar um modelo para a compreensão dos dois diferentes grupos de NPS aqui propostos**”. Esse foi contemplado pelos Capítulos 3 e 4, onde foram utilizados métodos quimiométricos para formular os modelos preditivos para os espectros na região do infravermelho e de RMN, respectivamente. Em ambos os casos a metodologia se demonstrou adequada para diferenciar anfetaminas de catinonas.

O terceiro objetivo indicava a necessidade de “**avaliar se há possibilidade de propor uma tomada de decisão mais assertiva no caso do aparecimento de outras NPS que ainda são desconhecidas**” e o quarto “**buscar como esses conhecimentos**

podem ser aplicados em mecanismos legais". Em ambos a interdisciplinaridade foi a ferramenta-chave para alcançarmos as intenções iniciais da pesquisa. Para conseguirmos propor tomadas de decisões e aplicar em mecanismo legais foi necessária uma aproximação com o direito e a Lei de Drogas (Lei nº 11.343/2006). Acreditamos que completar satisfatoriamente esses dois objetivos seria algo utópico, mas a proposta desta tese e de trabalhos fruto de discussões deste trabalho podem fornecer um passo importante para que esses objetivos se concretizem.

Assim, as ferramentas *in silico* utilizadas mostraram que os métodos e metodologias estudados podem ser usados adequadamente para investigar problemas forenses relacionados a drogas. Apesar da metodologia *in silico* ser largamente utilizada em outras abordagens, há incipientes trabalhos voltados para a avaliação exclusivamente forense. O uso de ferramentas computacionais pode ser de grande utilidade, pois é capaz de fornecer informações que seriam muito difíceis de serem obtidas em um laboratório convencional. Nesse caso, a ideia foi utilizar formalismo de mecânica quântica para fazer o levantamento de dados espectrais ou, ainda, simular condições de detecção. Todas essas situações puderam ser comparadas com dados experimentais, validando e reproduzindo as principais características. Além disso, os métodos de quimiometria foram extremamente úteis não só para validar os estudos teóricos como também para averiguar tendências entre os dados químicos disponíveis sobre drogas.

O conhecimento científico na área de química é essencial e norteador para a elucidação da identidade de uma substância. Tanto os métodos computacionais quanto os de quimiometria têm a vantagem de serem reprodutíveis e fornecerem informações confiáveis para as NPS. Dado o fato de que essas surgem em grande quantidade e em uma velocidade muito alta, os estudos teóricos podem ser usados como uma forma de antecipar dados sobre características dessas substâncias. A divulgação de informações de maneira mais célere pode ser muito útil na área forense, pois pode diminuir as incertezas sobre o comportamento dessas substâncias.