Artigos Gerais

Revisão dos Metodos Cromatograficos de Análise de GHB e Análogos

Elizabete C. de Lima & Diogo Lima da Silva

O GHB, popularmente conhecido como *ecstasy* líquido, causa efeitos semelhantes ao do *ecstasy* em baixas concentrações, sendo utilizado como droga de abuso. Vendido no Brasil em sua forma aquosa faz efeito em até meia hora. São adicionados a bebidas quando a vítima se distrai. No Brasil, esse crime é conhecido como "Boa Noite Cinderela". Assim como em outros países, as denúncias são raras porque as vítimas não querem ser identificadas devido às circunstâncias em que ocorrem. No presente trabalho é feita uma revisão dos métodos existentes em literatura para a determinação de GHB e seus análogos utilizando técnicas cromatográficas.

Palavras-chave: *GHB*, revisão, metodos cromatograficos.

The GHB, popularly known as liquid ecstasy, causes similar effect to the ecstasy in low concentrations, being used as abuse drug. It's sold in Brazil in its watery form makes effect in until half hour. The drinks are added when the victim if distracts. In Brazil, this crime is known as "Good Night Cinderela". As well as in other countries, the denunciations they are rare because the victims do not want to be identified had to the circumstances where they occur. In the present work a revision of the existing methods in literature for the determination of GHB and its analogous ones is made using chromatographic techniques.

Keywords: *GHB*, revision, chromatographic techniques.

Introdução

ASPECTOS GERAIS E LEGISLAÇÃO

O ácido g-hidróxibutírico (sigla inglesa: GHB) é um ácido graxo de cadeia curta que apresenta baixa solubilidade em solvente orgânico e alta solubilidade em água. Pode ser considerado um metabólito endógeno ou precursor do neurotransmissor ácido g-aminobutírico (sigla inglesa: GABA). O GHB atua no sistema nervoso central como um depressor e, no passado, era utilizado legalmente em diversos países como agente anestésico e no tratamento de dependência de álcool e narcolepsia. Nos EUA, o GHB ainda é comercializado com o nome de Xyrem® (Jazz Pharmaceuticals, Palo Alto, CA) e é utilizado para o tratamento de catalepsia em pacientes com narcolepsia. O mesmo ainda ocorre em alguns países europeus, nos quais é utilizado como anestésico no tratamento de alcoolistas (por exemplo, o medicamento Alcover®; CT Laboratorio Farmaceutico, SRL, San Remo, Itália)^{1,2}.

Recentemente, o GHB vem sendo amplamente utilizado como uma droga de abuso. Devido ao seu uso causar efeitos semelhantes ao do ecstasy quando baixas doses são ingeridas, é chamado de *ecstasy* líquido e vem sendo bastante utilizado em casas noturnas e *raves*, entrando assim para o rol das *club drugs* – drogas de boate. Também já foi utilizado como alternativa aos esteróides anabolizantes por indivíduos que queriam aumentar a massa muscular, embora o mecanismo do aumento da liberação do hormônio do crescimento (GH) através da ingestão do GHB ainda não seja conhecido e careça de elucidações^{1,3}.

A ingestão de análogos de GHB, que incluem g-butirolactona (GBL) e 1,4-butanodiol (BD), costumam causar os mesmos efeitos fisiológicos causados pelo GBH, visto que são rapidamente convertidos a GHB no organismo. Portanto, estas substâncias muitas vezes são utilizadas como substitutas por serem mais facilmente obtidas. O GBL, por exemplo, é usado em solventes e produtos de limpeza. Já o BD é um solvente industrial comercializado e também pode ser encontrado em removedores de esmalte para unhas. A Figura 1 mostra a estrutura química do GHB, GBL e BD⁴.

Duas grandes complicações surgem do uso de GHB. A primeira delas é a facilidade de ocorrer uma overdose,

18

visto que a diferença entre uma dose para fins recreativos e uma dose capaz de provocar overdose é pequena, considerando ainda que a concentração de GHB em amostras obtidas nas ruas é bastante inexata. A segunda refere-se ao uso prolongado da droga, que pode causar dependência e esta, conseqüentemente, pode levar o indivíduo a um sério quadro de abstinência⁵.

Figura 1. Estrutura química do ácido g-hidróxibutírico (GHB), g-butirolactona (GBL) e 1,4-butanodiol (BD).

Além de causar euforia e sensação de bem-estar, o GHB também é capaz de causar efeitos como amnésia e incoordenação motora. Portanto, indivíduos que usam GHB se tornam presas fáceis de assaltantes e vítimas de estupros. Devido a isto, a droga tem sido também chamada de rape drug (droga do estupro). Segundo reportagem da Revista Veja, o GHB é vendido no Brasil em sua forma aquosa, ou menos comumente como um pó, seu aspecto é incolor, não possui cheiro e tem gosto levemente amargo. Por ser consumido sob a forma líquida, começa a fazer efeito em, no máximo, meia hora – contra as duas horas exigidas pelo ecstasy. São adicionados a bebidas geralmente quando a vítima se distrai. No Brasil, este tipo de assalto, acompanhado ou não de violência sexual, é conhecido como "Boa Noite Cinderela". Assim como em outros países, as denúncias são raras porque as vítimas não querem ser identificadas devido às circunstâncias em que estes fatos costumam ocorrer^{6,7}.

Na União Européia (UE), um estudo recente realizado pelo European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA), em 2008, tratava do consumo emergente do GBL em substituição ao GHB para fins recreativos, em função de o primeiro ser mais facilmente obtido por ser mais barato e não ser objeto de controle internacional. O mesmo vale para o BD, embora nenhum caso de overdose desta substância tenha sido atendida em hospitais e ambulatórios de cidades pertencentes à UE. Os resultados mostraram que o número de casos

Revista Processos Químicos Jul / Dez de 2009

de overdoses acidentais relacionadas com o consumo recreativo de GHB/GBL representa uma proporção significativa da totalidade das emergências relacionadas com o consumo de drogas ilícitas, apresentadas em relatórios de serviços hospitalares e ambulatórios. Contudo, não há um estudo sistemático do registro de mortes e emergências não-fatais relacionados com o consumo de GHB e seus precursores⁸.

A primeira notícia destacando o uso de GHB no Brasil foi publicada em dezembro de 2003, pela revista Época. A reportagem apresentava o caso de um indivíduo hospitalizado em função de uma overdose de GHB e ressaltava a facilidade de se encontrar a droga em festas e boates cariocas, a qual tinha sua dose de 3 mL fixada em R\$ 40.009.

O JB Online de agosto de 2008 relata a primeira apreensão de *ecstasy* líquido numa favela do Rio de Janeiro. O jornalista ressalta que a droga vem ganhando cada vez mais espaço nas noites cariocas. Na matéria, a diretora no NEPAD (Núcleo de Estudos e Pesquisas em Atenção ao Uso de Drogas) da UERJ, Maria Thereza de Aquino, afirmou que não havia dependentes químicos com problemas específicos com o GHB até então, entretanto faz um alerta que seria uma questão de tempo devido principalmente ao abaixamento do preço e popularização da droga. Apenas duas apreensões de ecstasy líquido tinham sido realizadas no Rio de Janeiro até a publicação da matéria, em 2003 e 2006, ambas com estudantes de classe-média alta¹⁰.

Uma reportagem do Jornal Correio Brasiliense de julho de 2009 destaca o *ecstasy* líquido como uma nova droga disponível em *raves* e boates de Brasília. Consta na reportagem que o preço de uma dose nestes locais gira em torno de R\$50. Um delegado local afirma que ainda não foi possível realizar nenhuma apreensão da droga na cidade¹¹.

Em muitos países, a droga já possui bastante popularidade e o registro de notícias envolvendo o abuso de GHB ou sua utilização para entorpecer vítimas de roubo ou estupro é muito maior. Apenas para fins ilustrativos, em Denver, Estados Unidos, um homem de 33 anos foi preso em junho de 2008 por portar um galão de GHB, que seria posteriormente distribuído. Em Sidney, Austrália, treze indivíduos foram hospitalizados no dia de ano-novo com overdose de GHB¹².

Até o momento, não foi possível encontrar na literatura nenhum levantamento do número de usuários de GHB no Brasil ou no mundo. Entretanto, vale ressaltar que o GHB é uma droga de abuso relativamente nova em relação às outras drogas sintéticas comumente utilizadas como, por exemplo, o *ecstasy*, daí a escassez de informações estatísticas sobre dependentes.

Quanto à legislação brasileira, a Lei Nº 11.343 de 23 de agosto de 2006 institui o Sistema Nacional de Políticas Públicas Sobre Drogas (Sisnad) que, além de outras medidas, define crimes e estabelece normas para repressão à produção não autorizada e ao transporte e tráfico ilícito de drogas. No Artigo 2º desta lei estabelecese a proibição de drogas em todo território nacional, bem como o plantio, a cultura, colheita e exploração de vegetais e substratos dos quais possam ser extraídas ou produzidas drogas. Por sua vez, os artigos 28 º e 33º tratam das circunstâncias consideradas infrações, das medidas a serem tomadas e penalidades.

O artigo 28º dispõe que quem adquirir guardar, tiver em depósito, transportar ou trouxer consigo, para consumo pessoal, drogas sem autorização ou em desacordo com determinação legal ou regulamentar será submetido a penas leves, como advertência sobre os efeitos das drogas, prestação de serviços à comunidade ou medida educativa de comparecimento a programa ou curso educativo.

O artigo 33º estabelece reclusão de 5 a 15 anos e pagamento de multa a quem, dentre outras coisas, trazer consigo, fabricar, adquirir, ministrar ou vender drogas sem autorização ou em desacordo com determinação legal ou regulamentar.

O Código de Trânsito Brasileiro (CTB), o qual foi instituído pela Lei 9.503 de 23 de setembro de 1997 e sofreu modificações pela Lei 11.705 de 19 de junho de 2008, estabelece em seus artigos 165 e 276 as circunstâncias consideradas infrações, as medidas a serem tomadas e as penalidades a serem aplicadas, relativas ao uso de álcool e ao uso de outras substâncias psicoativas.

Os artigos 165 e 276 determinam aplicação de multa e suspensão do direito de dirigir por 12 meses, além de retenção do veículo até a apresentação de condutor habilitado e recolhimento do documento de habilitação, aos condutores com qualquer concentração de álcool no sangue ou sob influência de qualquer outra substância psicoativa. A

infração prevista no artigo 165 poderá ser caracterizada pelo agente de trânsito mediante a obtenção de outras provas em direito admitidas, acerca dos notórios sinais de embriaguez, excitação ou torpor apresentados pelo condutor.

ABSORÇÃO E METABOLISMO DO GHB E ANÁLOGOS

Uma vez ingerido oralmente, o GHB é rapidamente absorvido. Em indivíduos normais e saudáveis, a administração de doses orais entre 12,5 mg/kg e 50,0 mg/kg resultam em um intervalo de tempo de pico (tempo necessário para uma concentração de pico) igual a 25 min – 45 min e concentrações de pico de 23 µg/L – 20 µg/L⁵.

A distribuição do GHB ocorre rapidamente e segue o modelo de dois compartimentos (sangue e periféricos). Os níveis sanguíneos iniciais decrescem rapidamente após a redistribuição para os tecidos e órgãos, seguido por um longo período de degradação metabólica. O GHB é um composto lipofílico e estudos *in vitro* indicaram que o composto não se liga a proteínas plasmáticas¹³.

Um esquema da degradação do GHB e seus precursores (BD e GBL) pode ser visto na Figura 2. A degradação do GHB consumido ocorre no tecido cerebral por conversão a semialdeído succínico. Esta última, por sua vez, é catalisada pela enzima GHB desidrogenase e é a etapa lenta do processo. O semialdeído succínico é então finalmente oxidado a succinato e metabolizado pelo Ciclo de Krebs. A curva de decaimento da concentração de GHB no plasma não é linear. Apenas cerca de 2% da dose ingerida é recuperada na urina, portanto pode-se concluir que a eliminação de GHB se dá inteiramente na forma de metabólitos. A meia-vida de eliminação a substância é dose-dependente e está em torno de 20 a 53 min⁵.

O GBL predomina em pH < 4,7 e a conversão completa de GHB em GBL é favorecida em pH<2. Portanto, na urina ou no suco gástrico as duas formas coexistem, embora no sangue predomine a forma GHB. Quando ingerido, o GBL então passa para corrente sanguínea e é rapidamente hidrolisado a GHB^{5,14}.

O BD é muito mais lipofílico que a molécula de GHB. Em função disto, ele difunde-se mais rapidamente através da barreira sangue-cérebro e os efeitos resultantes de sua ingestão são mais rapidamente observados em relação ao GHB. Entretanto, no sistema nervoso central o BD é rapidamente transformado em GHB pelas

enzimas álcool e aldeído desidrogenase, como mostrado na Figura 2. É importante observar que o BD e o álcool competem pela enzima álcool desidrogenase quando ingeridos concomitantemente, sendo que o álcool possui uma maior afinidade, o que pode levar a uma toxicidade prolongada neste caso¹⁵.

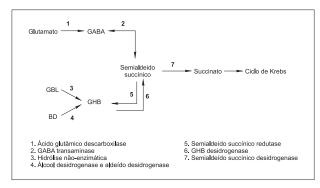


Figura 2. Esquema do metabolismo dos compostos GABA, GHB e BD.

Em geral, os efeitos do GHB variam de pessoa para pessoa e dependem também da dosagem. Ele age rapidamente, 5 a 15 minutos após a ingestão e atinge o máximo de efeito cerca de 40 minutos depois. Nas doses menores, produz sensação de bem estar (euforia), tontura e aumento da autoconfiança. Nas doses mais elevadas predomina o efeito depressor, aparecendo desorientação, ansiedade, confusão, visão turva, alucinações. Pode ocorrer também náusea, vômitos, tremores e dificuldade respiratória. Estes efeitos são potencializados pelo uso concomitante de álcool, como já mencionado, ou outros depressores do SNC (como os ansiolíticos). As Tabelas 1 e 2, retiradas do trabalho de Waszkielewics e Bojarski¹⁵, sumarizam as informações fornecidas acima, relacionando, respectivamente, as doses ingeridas versus o efeito obtido e a concentração de GHB no sangue versus o estado de consciência.

HISTÓRICO DE METODOLOGIAS UTILIZADAS PARA DETERMINAÇÃO DE GHB

Na literatura, há metodologias cromatográficas bem estabelecidas para determinação de GHB em matrizes biológicas convencionais, tais como sangue, urina e plasma sanguíneo; abaixo são resenhados alguns artigos mais recentes encontrados na literatura relacionados a estes métodos. Na maioria dos trabalhos disponíveis, a

20 Revista Processos Químicos Jul / Dez de 2009

cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG-MS) é empregada para separação e identificação, embora seja possível encontrar trabalhos que os autores desenvolvem metodologias envolvendo cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas (LC/MS) ou cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas seqüencial (LC-MS/MS).

Tabela 1. Relação entre dose ingerida e efeitos nos pacientes.

Dose / g	Efeito
Abaixo de 0,7	Euforia, sociabilidade
0,7-1,4	Amnésia curta
1,5 – 2,1	Cansaço e sono
2,1 – 3,5	Intensificação dos efeitos anteriores
3,5 – 4,9	Hipnose, hipotonia, fraca analgesia

Tabela 2. Relação entre concentração de GHB no sangue e estado de consciência dos pacientes.

Concentração de GHB no sangue / mg L-1	Estado de consciência
Abaixo de 52	Pacientes acordados
52 – 156	Pacientes mostraram movimentos espontâneos e ocasionalmente abriram os olhos
156 – 260	Pacientes dormiram e reagiram a estímulos de dor
Acima de 260	Pacientes em coma e não reagem a estímulos de dor

Elian^{16,17} investigou o desempenho da CG-MS na detecção de GHB em urina. As amostras eram preparadas através de uma extração solvente-solvente e em seguida eram derivatizadas com N,O-bis(trimetillsilil)triflouro-acetamida (BSTFA) + 1% de trimetilclorossilano (TMCS) e injetadas no cromatógrafo. Como padrão interno foi utilizado GHB-d₆. Os resultados mostraram uma curva de calibração linear no intervalo de 0 a 2,0 mg/dL e um índice de recuperação de 80%-85% das amostras controle. Uma amostra real de urina de um caso de estupro apresentou concentração de GHB igual a 15 mg/L quando analisada pelo método desenvolvido. Este foi o primeiro trabalho publicado em que não era necessária a conversão do GHB em GBL em meio fortemente ácido para a detecção.

Elian¹⁷ desenvolveu uma metodologia empregando a técnica GC-MS na determinação de GHB em sangue.

O método utilizava-se de extração solvente-solvente, derivatização com BSTFA (com 1% de TMCS) para injeção no cromatógrafo e GHB-d₆ como padrão interno. O método mostrou-se confiável, com limite de quantificação (LOQ) igual a 0,1 mg/dL e boa precisão.

Villain *et al.*¹⁸ analisaram o nível de GHB em urina e sangue por CG-MS, extraindo o analito e o padrão interno (GHB-d₆) com acetonitrila e derivatizando a mistura com BSTFA + 1% de TMCS. Obtiveram uma curva linear para ambas as matrizes no intervalo de 1 mg/L a 200 mg/L e precisões entre 4% – 11%. Os limites de quantificação e detecção foram, respectivamente, 1 mg/L e 0,1 mg/L para sangue e 1 mg/L e 0,2 mg/L para urina.

Kankaanpää *et al.*³ investigaram o desempenho da técnica GC-MS na determinação de GHB, GBL e BD em urina e sangue. O GHB e o BD eram extraídos de alíquotas de 200 μL de amostra com t-butil-metil-éter, em tubos contendo NaCl, e posteriormente as amostras eram acidificadas e centrifugadas. A fase orgânica era então transferida para outro tubo contendo Na₂SO₄, incubada por 30 minutos, centrifugada e evaporada até a secura sob vácuo. Em seguida, o resíduo era misturado a MSTFA em acetonitrila e injetado no CG-MS. Para o GBL, o passo utilizando o *salting-out* e a derivatização eram omitidos. O método mostrou-se aplicável para análise de GHB e seus análogos, com, por exemplo, desvio padrão relativo e exatidão menores que 15% para o GHB no LOQ (3mg/L), em ambas as matrizes analisadas.

Lenz *et al.*¹⁹ desenvolveram uma metodologia utilizando SPDE (*solid-phase dynamic extraction*) combinada com CG-MS para determinar GHB em soro e urina. O processo de extração foi minuciosamente estudado e o GHB era convertido em meio fortemente ácido a GBL antes de ser injetado no equipamento. O método mostrouse preciso e exato, com valores de exatidão (bias) e precisão intra-dia e inter-dias menores que 5% para ambas as matrizes. Os limites de detecção obtidos (LOD) foram $0.16~\mu g/mL$ para soro e $0.17~\mu g/mL$ para urina.

Wood $et~al.^{20}$ determinaram o nível de GHB, GBL e BD em urina utilizando a técnica LC-MS/MS. O método é rápido, leva cerca de 12 minutos, pois envolve apenas uma simples diluição das amostras de urina. A separação foi conduzida em uma coluna d C_{18} e a mistura foi eluída com uma mistura de ácido fórmico e metanol. O LOQ obtido foi igual a 1 mg/mL para todos os analitos. O

processo, após validado, foi aplicado para amostras reais.

Kauffmann e Alt²¹ descreveram uma metodologia utilizando LC-MS para determinação de GHB em urina e soro. Antes da injeção no LC-MS, a molécula era convertida em seu derivado n-butil-éster. A separação foi realizada em fase-reversa com uma coluna C₁₈ de 2,1 mm x 30 mm e tamanho de partícula igual a 3,5 μm. A corrida levou cerca de 6 minutos e o método mostrou-se exato e preciso, com valores de precisão inter-dias e intra-dias e exatidão (bias) menores que 5% para maioria dos casos.

Zacharis *et al.*²² desenvolveram um novo método para determinar GHB em saliva e fluido cerebrospinal (CSF) através de cromatografia líquida de alta eficiência com detecção por fluorescência (HPLC-FLD). Para isto, o GHB era derivatizado com 4-bromoetil-7-metóxi cumarina, na presença de um éter de coroa como catalisador, para produzir um derivado fluorescente. Utilizaram para separação uma coluna analítica C18 de dimensões 250 mm x 4 mm (tamanho de partícula 5 μm) e eluição com gradiente utilizando metanol e tampão fosfato pH 3 como solventes. Os LOD obtidos foram iguais a 3 x 10⁻⁷ e 2 x10⁻⁷ M em saliva e CSF, respectivamente, enquanto o LOQ foi igual a 1 x 10⁻⁶ para ambas matrizes.

Embora seja possível encontrar um número apreciável de trabalhos na literatura envolvendo o desenvolvimento de metodologias na detecção de GHB e seus análogos em matrizes biológicas convencionais, há uma escassez apreciável de trabalhos envolvendo a determinação destes compostos em bebidas alcoólicas e não-alcoólicas, tais como energéticos e refrigerantes. Também não há trabalhos relatando a análise de amostras apreendidas pelas autoridades para determinar as concentrações de GHB, GBL e BD presentes.

Mercer *et al.*²³ descreveram uma metodologia utilizando CG-MS para determinar GHB e alguns de seus precursores, como GBL e g-hidróxivalerato (GVL) em diversas matrizes, tais como água, suco, refrigerante e vodka. Antes de serem injetadas no cromatógrafo, as amostras foram derivatizadas com BSTFA + 1% TMCS. Os resultados obtidos com a metodologia utilizando CG-MS foram comparados com injeções diretas de soluções aquosas dos analitos em um HPLC-UV (coluna C18 de dimensões 3,9 mm x 300 mm, recheio constituído por partículas de 10 μm e fase móvel 20:80 metanol:10

mM tampão fosfato dibásico). Para as soluções aquosas obtiveram LOD iguais a 1 pg/mL utilizando a técnica CG-MS e 0,05 μ g/mL para as injeções diretas no HPLC-UV. Com o intuito de melhorar os resultados obtidos no HPLC-UV, os autores tentaram conduzir uma extração líquido-líquido (utilizando 5 mL de clorofórmio e 1 mL de amostra) antes da injeção, entretanto houve um decréscimo no LOD (para 100 μ g/mL) e pouca reprodutibilidade.

No Brasil o número de apreensões de *ecstasy* liquido vem aumentando além dos crimes utilizando essa droga por isso seria de interesse o desenvolvimento de uma metodologia para a determinação de GHB e seus análogos em amostras apreendidas pela policia e também auxiliar no diagnóstico de intoxicações e/ou overdoses em virtude do uso dessa substância. Atualmente em nosso laboratório na Universidade Federal do ABC (www.ufabc.edu.br) estamos realizando esse trabalho. Os resultados obtidos serão publicados futuramente.

Conclusão

No Brasil não existe metodologia padronizada por nenhum órgão de vigilância e/ou controle brasileiro (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Secretaria Nacional Antidrogas, Instituto de Criminalística de São Paulo) para a análise de GHB e seus análogos em amostras apreendidas e/ou bebidas comercializadas em bares e casas noturnas. Além disso, o conhecimento da composição das amostras de GHB ilegalmente comercializados é importante para fornecer subsídios na caracterização da droga ilícita, na prevenção do seu abuso, nas investigações sobre o tráfico e no diagnóstico clínico de uma intoxicação aguda ou overdose.

No momento estamos desenvolvendo uma metodologia utilizando a cromatografia liquida de alto desempenho utilizando-se detecção UVvis para a determinação de GHB e seus análogos em diferentes amostras. Os resultados iniciais obtidos mostram que a determinação de GHB pode ser feita utilizando coluna C8 (octil-silica) e fase móvel 100% metanol com injeção direta sem a necessidade de pré-tratamento de amostra.

Agradecimentos

Os autores agradecem a Universidade Federal do ABC pelo apoio financeiro para a realização do presente trabalho.

22 Revista Processos Químicos Jul / Dez de 2009

Referencias bibliograficas

- Abanades, S.; Farré, M.; Segura, M.; Pichini, S.; Baral, D.; Padifici, R.; Pellegrini, M.; Fonseca, F.; Langohr, K.; De La Torre, R.; Ann. N. Y. Acad. Sci. 2006, 1074: 559.
- Wong, C. G. T.; Chan, K. F. Y.; Gibson, K. M.; Snead Iii, O. C.; Toxic. Rev. 2004, 23, 3..
- Kankanpää, A.; Liukkonen, R.; Ariniemi, K.; Forensic Sci. Int. 2007, 170, 133.
- 4. Lora-Tamayo, C.; Tena, T.; Rodríguez, A.; Sancho, J. R.; Molina, E.; Forensic Sci. Int. 2003, 133, 256.
- Drasbek, K. R.; Christensen, J.; Jensen, K.; Acta Neurol. Scand. 2006,114, 145.
- Schwartz, R. H.; Milteer, R.; Lebeau, M.; South. Med. J. 2000, 93(6), 558.
- Neiva, P. B.; Ecstasy pra beber. Disponível em: http://veja. abril.com.br/050602/p_099.html. Acessado ago. 2009.
- EMCDDA; GHB and its precursor GBL: an emerging trend case study. Disponível em: http://www.emcdda.europa.eu/ publications/thematic-papers/ghb. Acessado em ago. 2009.
- Martins, E.; Barbi, D.; Embalos de verão: depois do ecstasy, nova safra das perigosas drogas sintéticas invade as noitadas eletrônicas. Disponível em: http://revistaepoca. globo.com/Revista/Epoca/0,,EDG61761-6014,00-EMBALOS+DE+VERAO.html. Acessado em ago. 2009.
- Sáles, F.; CV disputa domínio sobre ecstasy. Disponível em: http://jbonline.terra.com.br/extra/2008/08/16/e160829217.html. Acessado em ago. 2009.
- 11. Klingl, E.; GHB substitui ecstasy em festas.

 Disponível em: http://www.correiobraziliense.com.
 br/app/noticia182/2009/07/27/cidades,i=129855/
 GHB+SUBSTITUI+ECSTASY+EM+FESTAS.shtml.
 Acessado em ago. 2009.
- Masters, C.; GHB putting teens in hospital. Disponível em: http://www.dailytelegraph.com.au/news/nsw-act/ghb-puttingteens-in-hospital/story-e6freuzi-1111115251548. Acessado em ago. 2009.

- Gonzalez, A.; Nutt, D. J.; J. Psychopharmacol. 2005,19(2), 195.
- Karch, S. B.; Stephens, B. G.; Nazareno, G. V.; Am. J. Forensic Med. Pathol., 2001, 22(3), 266.
- Waszkielewicz, A.; Bojarski, J.; Pol. J. Pharmacol. 2004, 56, 43.
- 16. Elian, A. A.; Forensic Sci. Int. 2000, 109, 183.
- 17. Elian, A. A.; Forensic Sci. Int. 2001,122, 43.
- Villain, M.; Cirimele, V.; Ludes, B.; Kintz, P.; J. Chromatogr. B 2003, 792, 83.
- Lenz, D.; Kröner, L.; Rothschild, M. A.; J. Chromatogr. A 2009,1216, 4090.
- Wood, M.; Laloup, M.; Samyn, N.; Morris, M. R.; Bruijn, E. A.; Maes, R. A.; Young, M. S.; Maes, V.; De Boeck, G.; J. Chromatogr. A 2004, 1056, 83.
- 21. Kauffmann, E.; Alt, A.; Forensic Sci. Int. 2007, 168, 133.
- Zacharis, C. K.; Raikos, N.; Giouvalakis, N.; Tsoukali-Papadopoulo, H.; Theodorodis, G. A.; Talanta 2008, 75, 356.
- Mercer, J. W.; Oldfield, L. S.; Hoffman, K. N.; Shakleya, D. M.; Bell, S. C.; Forensic Sci. Int. 2007, 52(2), 383.

Elizabete C. Lima^{1*} & Diogo L. Silva¹.

¹Universidade Federal do ABC, rua Santa Adélia, 166 Bl. B Lab. 204, Santo André, São Paulo, Cep 09219-170

*e-mail: elizabete.lima@ufabc.edu.br