

UNIVERSIDADE DO SAGRADO CORAÇÃO

JESSIKA MAIHARA ALVES VIEIRA

**DROGAS DE ABUSO: ASPECTOS TOXICOLÓGICOS
E ANALÍTICOS**

BAURU
2013

JESSIKA MAIHARA ALVES VIEIRA

**DROGAS DE ABUSO: ASPECTOS TOXICOLÓGICOS
E ANALÍTICOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Centro de Ciências Exatas e Sociais Aplicadas como parte dos requisitos para obtenção do título de bacharel em Química, sob a orientação do Prof. Me. Fernando Tozze Alves Neves.

BAURU
2013

Vieira, Jessika Maihara Alves

V658d

Drogas de abuso : aspectos toxicológicos e analíticos /
Jessika Maihara Alves Vieira -- 2013.

57f. : il.

Orientador: Prof. Me. Fernando Tozze Alves Neves.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação em
Química) – Universidade do Sagrado Coração – Bauru – SP.

1. Drogas de abuso. 2. Aspectos Farmacotoxicológicos.
3. Matrizes Biológicas. 4. Métodos analíticos. I. Neves,
Fernando Tozze Alves. II. Título.

JESSIKA MAIHARA ALVES VIEIRA

DROGAS DE ABUSO: ASPECTOS TOXICOLÓGICOS E ANALÍTICOS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Centro de Ciências Exatas e Sociais Aplicadas da Universidade do Sagrado Coração como parte dos requisitos para obtenção do título de bacharel em Química sob orientação do Prof. Me. Fernando Tozze Alves Neves.

Banca examinadora:

Prof. Me. Fernando Tozze Alves Neves
Universidade do Sagrado Coração

Prof. Me. Dorival Roberto Rodrigues
Universidade do Sagrado Coração

Profa. Esp. Marly Richter Barnabé
Universidade do Sagrado Coração

Bauru, 18 de junho de 2013.

Dedico este trabalho a Deus, por tudo que me proporciona na vida. As pessoas que lutam diariamente ao meu lado, transmitindo fé, alegria, coragem e determinação, assim como meus pais e meu noivo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por ter me proporcionado saúde e perseverança durante o desenvolvimento desse trabalho.

Não posso deixar de agradecer aos meus pais Jesus Lino Moreira Vieira e Delir Alves Vieira, que foram os principais responsáveis por eu estar aqui e por me fornecerem condições para estudar, trabalhar e me tornar o que sou hoje: Profissional.

Um obrigado especial ao meu noivo Thiago Bresolin, por sempre estar ao meu lado, por todo o incentivo, a paciência e pelos apoios em outros assuntos enquanto eu estava focada no trabalho.

Ao meu orientador, Prof. Me. Fernando Tozze Alves Neves, pela dedicação, clareza e pela receptividade quando o procurei para que me orientasse.

Agradeço a todos os professores do curso, por tudo que me ensinaram e compartilharam comigo. Em especial a Prof^a Dra. Ana Paula Cerino Coutinho e o Prof. Me. Dorival Roberto Rodrigues que, com perseverança, por vezes amizade e, ao mesmo tempo, profissionalismo e competência, me ajudaram a crescer.

Aos meus amigos, em especial Andria e Nathália pelo companheirismo e amizade.

Agradeço aos funcionários da biblioteca "Cor Jesu", por estarem sempre prontos a ajudar.

Várias outras pessoas me ajudaram durante esse tempo, seja diretamente ou indiretamente. A todas elas só tenho a dizer: Muito Obrigado!

RESUMO

O uso de drogas como o álcool etílico, a cocaína, a maconha, o ecstasy e a dietilamida do ácido lisérgico é um problema grave, que aumenta gradativamente o número de dependentes na sociedade, sendo essas classificadas de acordo com a ação sobre o sistema nervoso central. A análise do uso dessas drogas de abuso vem sendo utilizado por diversos segmentos, principalmente com finalidade forense, em análises toxicológicas. Para realizar essas análises é preciso primeiramente conhecer os aspectos farmacotoxicológicos da droga a ser analisada, assim podendo escolher o melhor método analítico para a determinação. Diante disto, as análises toxicológicas podem ser realizadas em diferentes matrizes biológicas, permitindo, a partir de testes de triagem, detectar indícios de exposição ou consumo dessas substâncias tóxicas, dentre as drogas psicoativas. Esses testes de triagem podem ser facilmente questionáveis, assim encaminhando procedimentos analíticos mais específicos para a detecção e quantificação detalhada e segura dessas drogas, ou seja, procedimentos analíticos de confirmação, como os métodos cromatográficos.

Palavras-chave: Drogas de abuso. Aspectos farmacotoxicológicos. Matrizes biológicas. Métodos analíticos.

ABSTRACT

The use of drugs such as ethyl alcohol, cocaine, marijuana, ecstasy and the diethylamide of lysergic acid is a serious problem, which gradually increases the number of dependents in the society, being classified according to the actions on the central nervous system. The analysis of those abuse drugs has been used by various segments, mainly with toxicological analysis. To perform these analyzes, first is necessary to know the pharmacological and toxicological aspects of the drug to be analyzed, for choosing the best method for analytical determination. Given this, the toxicological analysis can be performed in different biological matrices, allowing, from screening tests to detect evidence of exposure or consumption of these toxic substances, among psychoactive drugs. These screening tests can be easily objectionable, thus, directing more specific analytical procedures for the detection and safety detailed quantification of these drugs, that is, analytical procedures of confirmation such as chromatographic methods.

Keywords: Abuse drugs. Pharmacological and toxicological aspects. Biological matrices. Analytical methods.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Estrutura química e tridimensional do etanol.	14
Figura 2 – Oxidação do etanol.	15
Figura 3 – Oxidação do etanol – sistema MEOS.....	16
Figura 4 – Processo oxidativo via catalase	16
Figura 5 – Vias de biotransformação do etanol.	17
Figura 6 – Estrutura molecular da cocaína.....	18
Figura 7 – Biotransformação da cocaína.....	19
Figura 8 – Estrutura molecular do THC.....	20
Figura 9 – Biotransformação do tetrahydrocannabinol no organismo humano.	21
Figura 10 – Estrutura molecular do ecstasy.	21
Figura 11 – Metabolismo do Ecstasy.....	23
Figura 12 – Estrutura do LSD.....	24
Figura 13 – Metabolismo do LSD.	25
Figura 14 – Acetilação da morfina.....	26
Figura 15 – Principal via metabólica da heroína.....	27
Figura 16 – Percentagem de canabinóides, metabólitos, ou compostos associados presentes em diversas matrizes.....	31
Figura 17 - Tipos de matrizes biológicas nas quais são encontradas as drogas de abuso.....	34
Figura 18 - Métodos de análise toxicológica de acordo com o tipo de droga.....	37
Figura 19 – Reação de oxirredução ocorrida no interior do bafômetro.	39
Figura 20 – Funcionamento do etilômetro baseado no princípio da célula de combustível.	40

Figura 21 – Resultados típicos para o uso de testes de triagem em testes colorimétricos.....	41
--	----

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	9
2	OBJETIVOS	12
2.1	OBJETIVO GERAL	12
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	12
3	DESENVOLVIMENTO	13
3.1	CARACTERÍSTICAS GERAIS E CLASSIFICAÇÃO DAS DROGAS DE ABUSO.....	13
3.1.1	Álcool Etílico.....	14
3.1.1.1	Aspectos Farmacotoxicológicos	14
3.1.2	Cocaína.....	17
3.1.2.1	Aspectos Farmacotoxicológicos	18
3.1.3	Maconha.....	20
3.1.3.1	Aspectos Farmacotoxicológicos	20
3.1.4	Ecstasy.....	21
3.1.4.1	Aspectos Farmacotoxicológicos	22
3.1.5	Dietilamida do ácido Lisérgico.....	24
3.1.5.1	Aspectos Farmacotoxicológicos	24
3.1.6	Heroína.....	25
3.1.6.1	Aspectos Farmacotoxicológicos	26
4	DETERMINAÇÃO ANALÍTICA	28
4.1	ÁLCOOL ETÍLICO	28
4.2	COCAÍNA.....	29
4.3	MACONHA.....	30
4.4	ECSTASY	31
4.5	DIETILAMIDA DO ÁCIDO LISÉRGICO	32
4.6	HEROÍNA.....	32
5	DISCUSSÃO	34
6	CONCLUSÃO	46
	REFERÊNCIAS	47

1 INTRODUÇÃO

Segundo a definição da Organização Mundial de Saúde (OMS), droga, natural ou sintética, é qualquer substância não produzida pelo organismo que tem a propriedade de modificar uma ou várias das suas funções. Na tentativa de delimitar e classificar as drogas, a OMS em 1982, utilizou o termo “droga de abuso” referindo-se a um tipo de substâncias de uso não médico com efeitos psicoativos, possuindo características como a ação sobre o sistema nervoso central (SNC). (BRASIL, c2007).

As drogas de abuso produzem efeitos sobre o comportamento do indivíduo, denominadas psicoativas ou psicotrópicas, sendo capazes de produzir ou desencadear sentidos prazerosos que atuam no sistema nervoso central (SNC), podendo ser classificadas em depressoras, estimulantes e modificadoras de comportamento. (PASSAGLI, 2007).

Atualmente, o uso de drogas é um problema grave, devido ao aumento gradativo do número de dependentes na sociedade, apesar dos esforços crescentes de conscientização da população sobre os efeitos e danos que essas drogas de abuso podem causar no organismo.

Para avaliar e separar de maneira detalhada as evidências do uso de drogas, são realizadas análises a partir da Química Forense, ciência que está diretamente ligada a toxicologia. Esta por sua vez realiza exames laboratoriais em vários tipos de amostras orgânicas e inorgânicas, impondo como objetivo a determinação do agente tóxico causador do efeito nocivo sobre o organismo. (FABRE; TRUHAUT, 1971).

Conhecimento em toxicologia é necessário para reconhecer e avaliar o papel dos fatores que influem no grau de toxicidade de um determinado composto, a curto e longo prazo, permitindo sua caracterização sob o ponto de vista toxicocinético e toxicodinâmico. (MORAES; SZNELWAR; FERNICOLA, 1991).

As análises realizadas com a finalidade para verificar a exposição às drogas são caracterizadas por um conjunto de processos físico-químicos, referido em normas técnico-científicas internacionais. (MOREAU; SIQUEIRA, 2008).

Em contexto, utilizando métodos analíticos adequados torna-se possível identificar e quantificar drogas lícitas e/ou ilícitas, nos diversos tipos de fluídos biológicos ou mesmo em tecidos, órgãos ou outros materiais possíveis de análise.

De acordo com informações descritas na literatura as análises toxicológicas evidenciam a exposição às drogas de abuso. Tais análises podem ser realizadas em diferentes amostras biológicas, assim como baseados em fluídos corporais (urina, suor, saliva e sangue) e ainda baseados em amostras de queratina (cabelos ou pêlos) (LIMA; SILVA, 2007; BRASIL, c2007). As mais utilizadas para verificar a exposição às drogas são urina, sangue e ar expirado. A saliva e os cabelos são amostras que têm sido recomendadas mais recentemente. (MOREAU; SIQUEIRA, 2008, p.101).

Através das amostras biológicas, são realizados métodos analíticos adequados a essas análises, os mais comumente utilizados na Química Forense para a determinação e quantificação de drogas em indivíduos e em seus fluídos e tecidos biológicos, são os métodos colorimétricos e cromatográficos. Os métodos colorimétricos são considerados mais tradicionais em laboratórios, devido a sua simplicidade, baixo custo e rapidez, porém possuem risco de sofrer interferências de outros elementos. Os métodos cromatográficos, são poderosos e mais utilizados para a separação de misturas, podendo fornecer informações quantitativas e qualitativas, demonstrando alta sensibilidade e confiabilidade na determinação da substância de interesse. (PASSAGLI, 2007; SKOOG et al., 2010).

Os métodos cromatográficos mais utilizados para indicar substâncias psicoativas são: cromatografia em camada delgada (CCD), cromatografia em fase gasosa (CG) e cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC). (MERCOLINI et al., 2010; LANGEL et al., 2011; MOREAU; SIQUEIRA, 2008).

Vale destacar ainda que alguns detectores podem oferecer informações adicionais sobre os solutos. Um exemplo é a cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG-MS), que produz um espectro de massas de cada componente, bem como suas massas e posições no cromatograma, identificando com veracidade os analitos e valorizando quantidades muito reduzidas dos mesmos. (ATKINS; JONES, 2012).

Sendo assim, as análises toxicológicas são indispensáveis para determinar e identificar as drogas abusivas, podendo ser diferenciadas de acordo com suas características, assim sendo utilizadas por diversos segmentos da sociedade e aplicada para verificar o uso de drogas no ambiente de trabalho, esporte, auxílio e acompanhamento de recuperação de usuários em clínicas de tratamento e com finalidade forense.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar, identificar e comparar a partir das informações descritas na literatura científica as matrizes biológicas e métodos analíticos de determinação de drogas lícitas e ilícitas.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar e diferenciar as principais características toxicocinéticas do etanol, da cocaína, da maconha, da heroína e da dietilamida do ácido lisérgico.
- Conhecer diferentes tipos de matrizes biológicas em que são encontrados o etanol, a cocaína, a maconha, a heroína e a dietilamida do ácido lisérgico.
- Identificar, diferenciar e comparar as metodologias analíticas para a determinação de etanol, cocaína, maconha, heroína e LSD.

3 DESENVOLVIMENTO

3.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS E CLASSIFICAÇÃO DAS DROGAS DE ABUSO

Há diversas formas de classificar as drogas de abuso, sendo que, uma classificação que apresenta interesse didático, se baseia nas características comuns e mais importantes das drogas psicoativas, como a ação sobre o sistema nervoso central (SNC), surgindo, assim, o agrupamento das drogas em três categorias: depressoras, estimulantes e modificadoras de comportamento. (PASSAGLI, 2007; RANG et al., 2001).

As drogas depressoras da atividade do SNC, referem-se ao grupo de substâncias que diminuem a atividade do cérebro. As mais conhecidas são o álcool etílico, heroína, solventes ou inalantes, morfina, barbitúricos e seus derivados. (SÃO PAULO, c1999-2003).

Os estimulantes do SNC, como a cocaína, anfetamina e ecstasy, produzem vários efeitos, aumentando a atividade do cérebro. Esse tipo de droga tem uma enorme importância na ciência forense em razão do alto potencial de abuso e sua estreita relação com a violência e com a criminalidade. (ABRAMS, 2006).

As modificadoras de comportamento,

[...] são aquelas que não podem ser classificadas como depressoras ou estimulantes, na falta de uma melhor definição esta classificação é a mais aceita. Como drogas mais representativa dessa classe temos a maconha e o LSD. (PASSAGLI, 2007, p.155).

Outra forma de estabelecer distinções entre as drogas é classificá-las quanto à maneira como são tratadas pela legislação de um país, ou seja, como classificadas de acordo com o ponto de vista legal. Desta forma, podem ser classificadas em lícitas, as quais podem ser comercializadas de forma legal, assim como o álcool etílico, ou ilícitas que por sua vez são proibidas por lei, sendo aquelas cuja produção, comercialização ou consumo são consideradas crime, assim como a cocaína, maconha, ecstasy, LSD e heroína. (BRASIL, c2007).

3.1.1 Álcool Etílico

O álcool etílico conhecido como etanol, possui fórmula molecular $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (Figura 1). O etanol é a droga depressora do sistema nervoso central mais consumida pela sociedade. As bebidas alcoólicas são consumidas pelo homem desde os primórdios da civilização egípcia datada cerca de 6.000 anos atrás. (OGA, 1996).

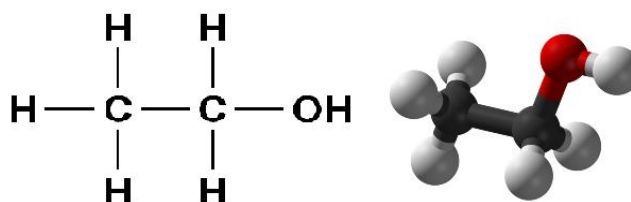


Figura 1 – Estrutura química e tridimensional do etanol.
 Fonte: Brown et al. (2005).
 Nota: Adaptado pela autora.

3.1.1.1 Aspectos Farmacotológicos

A administração do etanol ocorre através da via oral na forma de bebidas alcoólicas (cerveja, vinho ou aguardentes), sendo rapidamente absorvido no estômago (20%) e o restante nas primeiras porções do intestino delgado. Esta absorção é feita por simples difusão através de poros lipóides. (LARINI, 1997; PASSAGLI, 2007).

Por ser solúvel em água, o etanol é livremente distribuído pelos órgãos. O coração, o cérebro e os músculos estão sujeitos às mesmas concentrações de álcool do sangue. A exceção é o fígado, que fica sujeito a concentrações maiores, já que recebe o etanol absorvido do estômago e do intestino. (A ABSORÇÃO..., 2013).

O metabolismo do etanol é predominante hepático, pelo qual, somente 2 a 15% do etanol absorvido é eliminado inalterado, ocorrendo esta eliminação através dos rins e pulmões; o restante é oxidado no organismo, principalmente no fígado,

onde o etanol é degradado por sistemas enzimáticos. (ANDRADE FILHO; CAMPOLINA; DIAS, 2001).

A primeira fase da biotransformação do etanol compreende sua oxidação a acetaldeído. No hepatócito, esta transformação é realizada através de três caminhos distintos: **via álcool desidrogenase (ADH)**, localizado no interior do compartimento citoplasmático, isto é, no citosol ou na parte solúvel da célula, **via sistema microssomal de oxidação do etanol (MEOS)**, localizada no retículo endoplasmático ou, então, **via catalase**, localizada nos peroxissoma (microcorpos). (JORDÃO JÚNIOR et al., 1998).

No processo através da via ADH a oxidação do etanol é catalisada pela enzima álcool desidrogenase, atuando como co-fator na reação a nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD), que é convertida na sua correspondente forma reduzida, conforme Figura 2.

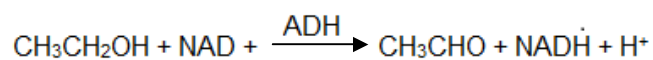


Figura 2 – Oxidação do etanol.

Fonte: Fontes (2010/2011).

Nota: Adaptado pela autora.

A oxidação do etanol determina, assim, uma produção considerável de NADH e um aumento do *steady state*¹ de NAD + H⁺ livre. A alteração deste sistema redox, com o aumento da relação NADH₂/NAD, é responsável por diversas alterações metabólicas que ocorrem quando do consumo do etanol, determinando, por exemplo, um aumento da α-glicerofosfato hepática e estímulo na síntese de ácidos graxos e, também, ao mesmo tempo um diminuição na oxidação normal dos ácidos graxos. (LARINI, 1997).

O MEOS contribui pouco para o metabolismo do etanol nos indivíduos normais, mas adquire importância na medida em que o consumo de etanol aumenta e torna-se regular, ou seja o etanol pode induzir o aumento dos constituintes deste sistema e, conseqüentemente para aumentar o metabolismo de outras drogas que também sofrem a ação do mesmo. (GILMAN et al., 1996 apud DIAS, 2004).

¹ Ponto em que a taxa de eliminação do fármaco é igual à taxa de biodisponibilidade.

A oxidação do etanol através do sistema MEOS esta representada na Figura 3.



Figura 3 – Oxidação do etanol – sistema MEOS.

Fonte: Fontes (2010/2011).

Nota: Adaptado pela autora.

No processo oxidativo via catalase ocorre inicialmente a oxidação do NADPH através da NADPH-oxidase com formação de água oxigenada a qual, por sua vez, sob influência da catalase promove a oxidação do etanol, assim descrita na Figura 4.

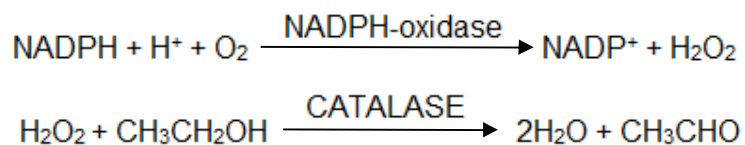


Figura 4 – Processo oxidativo via catalase .

Fonte: Larini (1997).

Nota: Adaptado pela autora.

Uma visão geral do metabolismo do etanol esta representada na Figura 5.

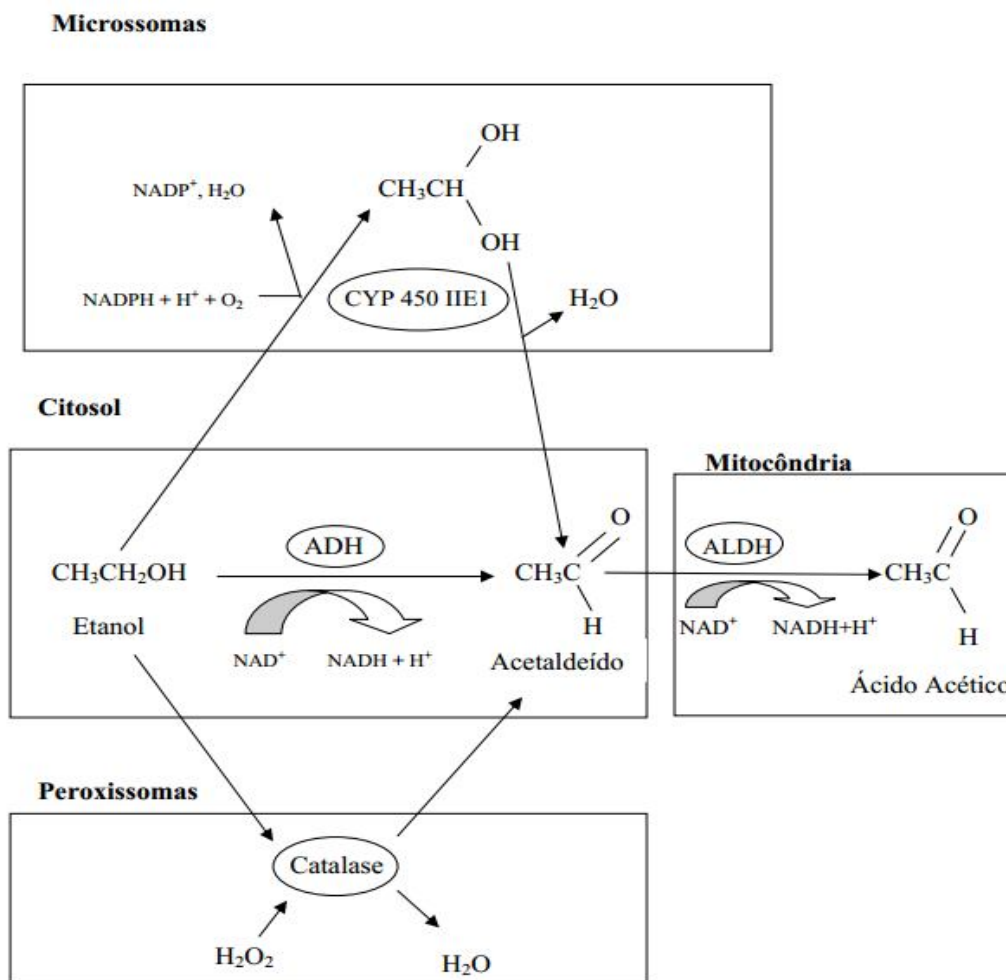


Figura 5 – Vias de biotransformação do etanol.
Fonte: Pivetta (2005).

3.1.2 Cocaína

A cocaína é um alcalóide extraído das folhas de *Erythroxylon coca*, planta nativa da América do Sul. Foi isolada, em 1860, por Albert Niemann e, em 1862, Wilhelm Lossen estabeleceu sua fórmula definitiva $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ (Figura 6). Trata-se do produto da dupla esterificação do carboxi-amino-álcool, a ecgonina, com o álcool metílico e ácido benzóico. (BRITO FILHO, 1983; ANDRADE FILHO; CAMPOLINA; DIAS, 2001).

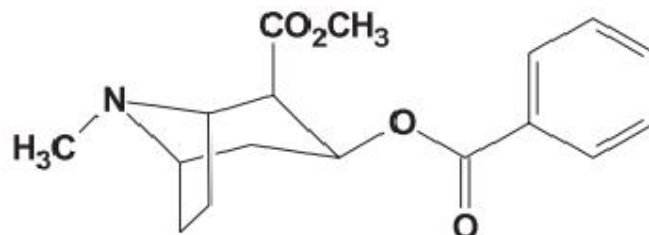


Figura 6 – Estrutura molecular da cocaína.
Fonte: Viegas Júnior, Bonzani e Barreiro (2006).

3.1.2.1 Aspectos Farmacotológicos

Quimicamente, a cocaína (benzoilmetilecgonina) é uma mistura terciária de éster de ácido benzóico e ecgonina, uma base aminoálcool. (ANDRADE FILHO; CAMPOLINA; DIAS, 2001, p. 139).

Sua característica físico-química é um pó branco e cristalino de odor aromático. Seu sabor é amargo deixando sobre a língua uma expressão particular de anestesia. (ALCÂNTARA, 1985).

O uso ilícito pode ser preparado na forma cristalina (pó), pasta ou crack. Reage diretamente no SNC através da corrente sanguínea produzindo uma sensação agradável, anestésica e estimulante. A forma cristalina é preparada dissolvendo-se o alcalóide em ácido clorídrico para formar sal hidrossolúvel, o cloreto de cocaína. Desta forma, pode ser ingerida, aspirada pelo nariz ou diluída em água e utilizada por via intravenosa. (PASCUAL; TORRES; CALAFAT, 2001).

O crack é a forma mais comum de comércio, sendo obtido pela fusão de éter ou hidróxido de sódio à cocaína. O precipitado é secado e filtrado, dando origem a uma base livre, os cristais, que são chamados de crack, pelos estalidos que emitem quando fumados. (MOREL; HERVÉ; FONTAINE, 1997; ROQUES, 1999 apud BAUMKARTEN, 2002).

A meia-vida plasmática da cocaína é de aproximadamente cinco horas. Ela é detoxificada por pseudocolinesterases plasmáticas e esterases para metabólitos hidrossolúveis que serão excretados na urina. Esses metabólitos (benzoilecgonina e ecgonina metilaster) ficam positivos na urina por 72 horas após a ingestão da droga, sendo o teste toxicológico urinário, a referência para analisar este tipo de droga. Além do teste da urina pode-se verificar o uso de cocaína por análises do sangue e do cabelo. (KAPLAN, 1999 apud KESSLER, 2003; LUFT; MENDES; TSA, 2007).

A cocaína é convertida extensamente em produtos de biotransformação no organismo por meio de processos enzimáticos e químicos, sendo pouco excretada na urina na sua forma inalterada. Os principais produtos de biotransformação são a benzoilecgonina e, em menor proporção, a ecgonina e a norcocaína, como demonstra a figura 7. (LEITE, 1999).

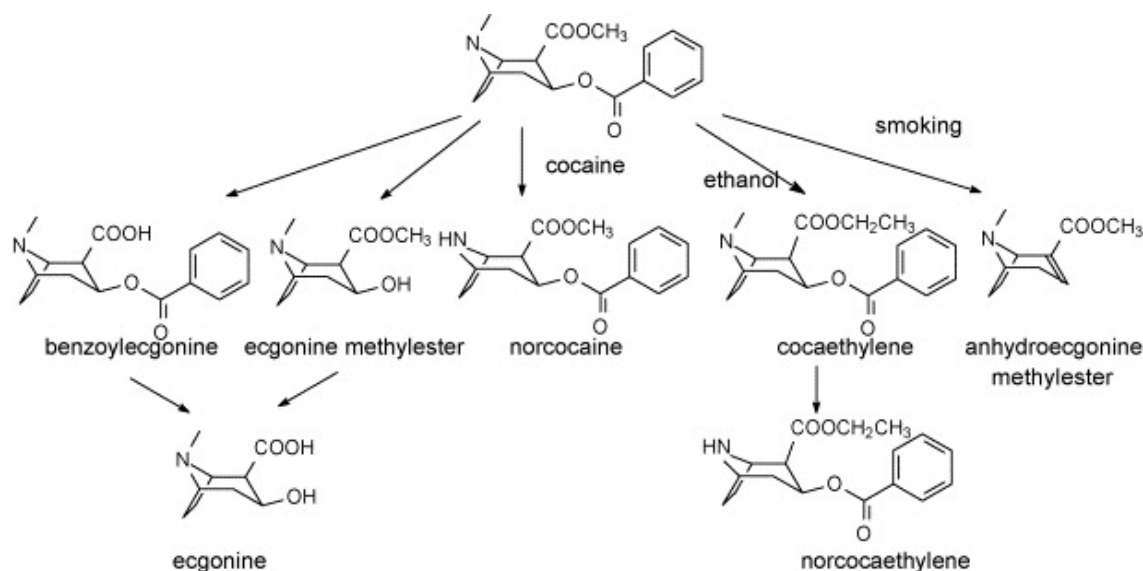


Figura 7 – Biotransformação da cocaína.
Fonte: Musshoff e Madea (2007).

A benzoilecgonina corresponde a 29 a 45% da excreção urinária. Para sua formação, a cocaína sofre hidrólise espontânea do grupo éster carboxílico. O éster metil ecgonina, maior produto de biotransformação depois da benzoilecgonina, resulta da hidrólise espontânea e degradação enzimática por ação das colinesterases plasmáticas e hepáticas. A hidrólise enzimática da benzoilecgonina e a espontânea do éster metil ecgonina resultam no aparecimento da ecgonina, que pode contribuir com 1 a 8% da excreção urinária de cocaína. Outro produto de biotransformação é a norcocaína, que ocorre apenas em pequena fração (2 a 6%), sendo o único produto da biotransformação que possui atividade biológica. (LIMA, 2009; SIQUEIRA; FABRI; FABRI, 2011).

3.1.3 Maconha

A maconha é extraída dos brotos da planta *Cannabis sativa*, possuindo em média 400 substâncias químicas e pelo menos 60 alcalóides conhecidos como canabinóides. Entre eles, o Δ^9 -tetraidrocanabinol (THC) é o mais ativo e o principal responsável pelos efeitos produzidos pela maconha. Sua estrutura química é mostrada na figura 8. (BARRETO, 2002).

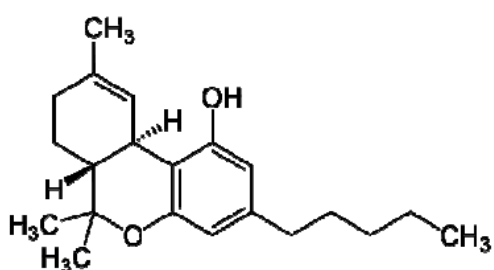


Figura 8 – Estrutura molecular do THC.
Fonte: Bordin et al. (2012).

3.1.3.1 Aspectos Farmacotológicos

Quando fumado, o THC é rapidamente absorvido, ligando-se quase que totalmente às proteínas plasmáticas, sendo prontamente distribuído para o cérebro e outros compartimentos corporais. Devido as suas características lipofílicas, há uma rápida diminuição dos níveis séricos do THC, uma vez que ele é redistribuído para o tecido adiposo. Além de atravessar a barreira hematoencefálica, o THC pode atravessar a barreira placentária e ser excretado no leite de lactantes, que poderá desencadear efeitos tóxicos no feto e recém-nascido. (PASSAGLI, 2007).

A biotransformação inicial do Δ^9 - THC acontece nos pulmões e fígado, sendo que uma fração é rapidamente transformada por enzimas do sistema monooxigenase do citocromo CYP2C em 11-hidroxi- Δ^9 - THC (11-OH+THC), assim, formando um metabólito mais ativo, por meio da hidroxilação do carbono da posição 11. Posteriormente, esta hidroxila é oxidada a um ácido carboxílico, formando o metabólito inativo 9-carboxi- Δ^9 THC ou 11-nor- Δ^9 THC-9-carboxílico, o qual é conjugado com o ácido glicurônico e excretado nos rins. (PÉLISSIER et al., 1997).

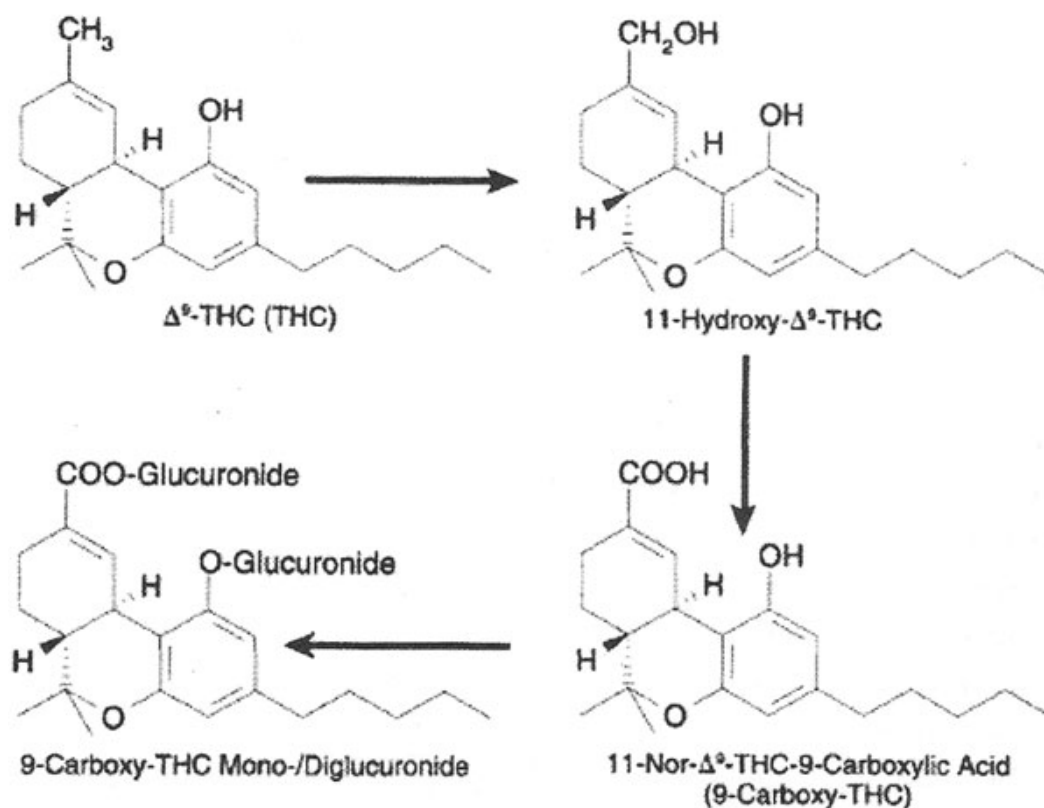


Figura 9 – Biotransformação do tetrahydrocannabinol no organismo humano.
Fonte: Passagli (2007 p. 161).

3.1.4 Ecstasy

O ecstasy, êxtase ou MDMA (3,4 metilendioxometanfetamina), possui fórmula molecular $C_{11}H_{15}NO_2$ (Figura 10), sendo um derivado anfetamínico possuindo um grande potencial de abuso devido as festas “raves”, pois aumentam a energia, resistência, sociabilidade e excitação sexual. (GREEN et al., 2003; PASSAGLI, 2007).

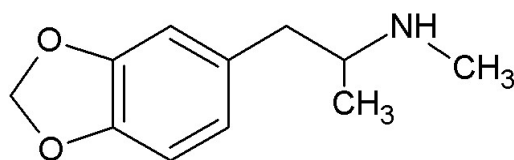


Figura 10 – Estrutura molecular do ecstasy.
Fonte: Ferreira (2006).

A molécula do ecstasy apresenta um centro quiral podendo existir dois enantiômeros: o S-(+)-MDMA e R-(-)-MDMA, que podem ser encontrados separados ou em misturas racêmicas. (DE LA TORRE et al., 2004 apud SILVA, 2008).

O Ecstasy possui uma variedade de cores, formas e tamanhos de comprimidos, que são decorados com diferentes tipos de desenhos ou logotipos. As doses de pureza são variadas de acordo com a sua fonte de origem. (GREEN et al., 2003).

3.1.4.1 Aspectos Farmacotológicos

O ecstasy é uma das substâncias que podem ser classificadas tanto como alucinógenas, bem como estimulante, sendo também considerada como uma anfetamina alucinógena. (ALMEIDA; SILVA, 2000).

O ecstasy é uma molécula que tem uma interação complexa com o organismo, já que atua em diversos sistemas biológicos. Os vários locais de ação desta substância incluem: o sistema serotoninérgico, o sistema dopaminérgico e o sistema adrenérgico, levando à liberação de neurotransmissores. Em consequência, a sua utilização desencadeia alterações patológicas afetando numerosos órgãos e sistemas fisiológicos (GREEN et al., 2003).

A via geralmente utilizada pelos consumidores de ecstasy é através da administração oral, sendo esta bem absorvida a nível gastrointestinal. Os picos de concentração plasmática ocorrem entre 1 a 3 horas após a ingestão da droga. (CARVALHO et al., 2004).

O ecstasy é principalmente metabolizado pelo fígado e as reações que ocorrem são em, grande parte, responsáveis pelas manifestações de toxicidade aguda e crônica características da substância, já que ocorre um fenômeno de bioativação metabólica. (MORTON, 2005).

As principais etapas envolvidas no metabolismo do ecstasy são as seguintes: O-desmetilação e N-desmetilação. (KALANT, 2001).

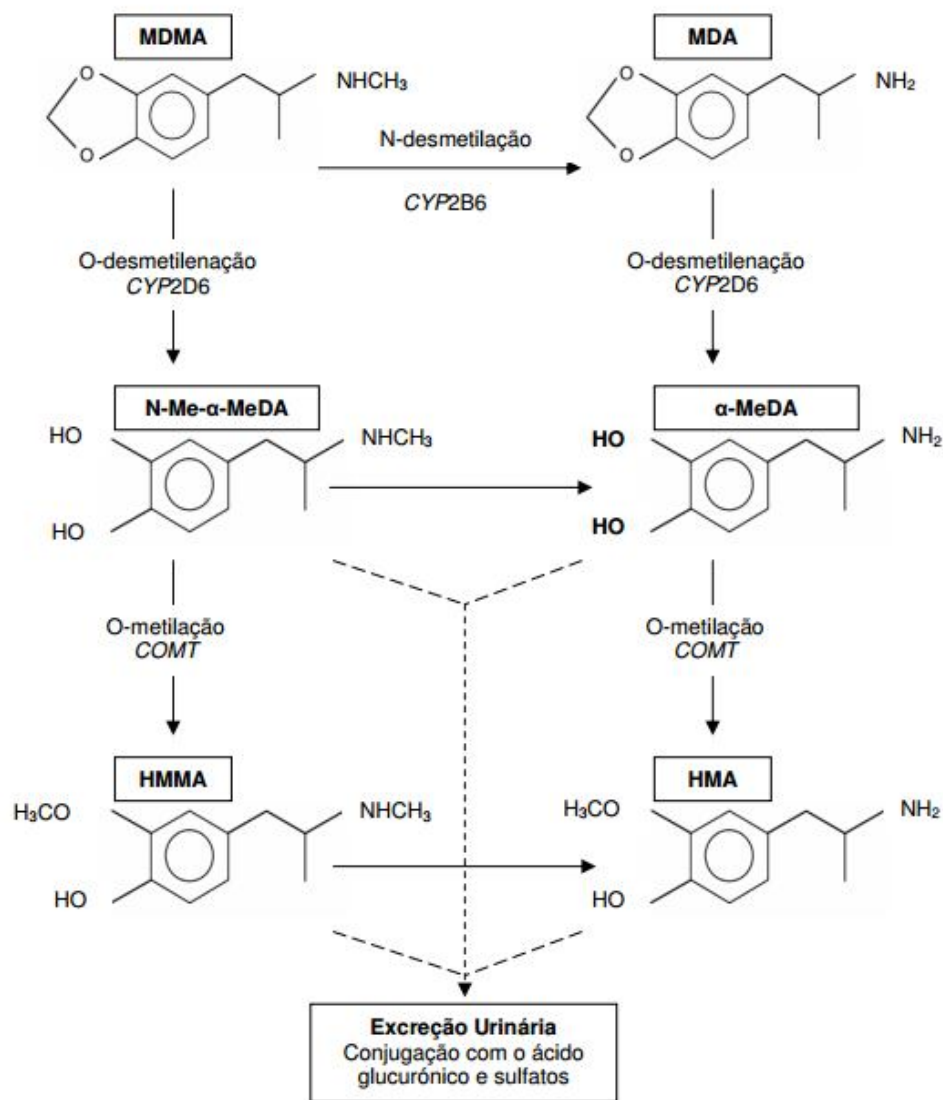


Figura 11 – Metabolismo do Ecstasy.

Fonte: Kreth et al. (2000), Maurer et al.(2000) e Carvalho et al. (2004) apud Ferreira (2006).

O ecstasy ou MDMA sofre uma N-desmetilação com formação de MDA, sendo esta etapa catalisada predominantemente pela CYP2B6 no homem, com contribuições da CYP2D6, CYP1A2 e CYP3A4. A MDMA e a MDA sofrem O-desmetilação, que por ação do sistema enzimático citocromo P450 promove a quebra do anel metilenodioxol, com formação dos catecois N-metil- α -metildopamina e α -metildopamina, respectivamente. (KRETH et al., 2000; MAURER et al., 2000; KALANT, 2001; CARVALHO et al., 2004 apud FERREIRA, 2006).

3.1.5 Dietilamida do ácido Lisérgico

O LSD (Dietilamida do ácido Lisérgico) possui fórmula química $C_{20}H_{25}N_3O$ (Figura 12). É um derivado dos alcalóides do esporão do centeio (derivados do ácido lisérgico), também conhecidos como alcalóides do ergot, produtos do metabolismo do fungo *claviceps purpúrea*. O LSD não ocorre na natureza, mas pode ser obtido por semi-síntese. A ergotamina é o precursor mais utilizado para obtenção do LSD. (ROBBERS; SPEEDIE; TYLER, 1997).

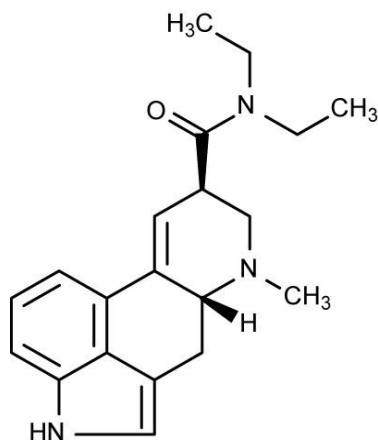


Figura 12 – Estrutura do LSD.
Fonte: Barreiro e Bolzani (2009).

Pode ser obtido por várias origens, natural, sintética ou semi-sintética. De forma natural é ocorrido através da purificação da dietilamida do ácido lisérgico (produzido pelo fungo *claviceps purpúrea*). Na forma sintética, é produzida em laboratórios e semi-sintética, obtida a partir da lisergamida presente nas espécies vegetais da família das convolvuláceas. (PASSAGLI, 2007).

3.1.5.1 Aspectos Farmacotoxicológicos

O LSD é administrado por via oral, parenteral e raramente por inalação. Seus efeitos significativos se processam no SNC. (ALCÂNTARA, 1985).

A semi-vida do LSD é de 1,7 horas, no entanto seus efeitos aparecem dentro de 30-90 minutos. A droga é amplamente metabolizada pelo fígado a 2-oxi-LSD, que

é inativo. Sua excreção é renal, sendo que menos de 1% da droga inalterada é eliminada pela urina. (FERNÁNDEZ; HERNÁNDEZ, 2003; JOHANSEN; JENSEN, 2005).

O LSD é metabolizado sofrendo uma hidroxilação, provavelmente na posição 12 do anel aromático, e posterior conjugação com o ácido glicurônico. (BRITO FILHO, 1983).

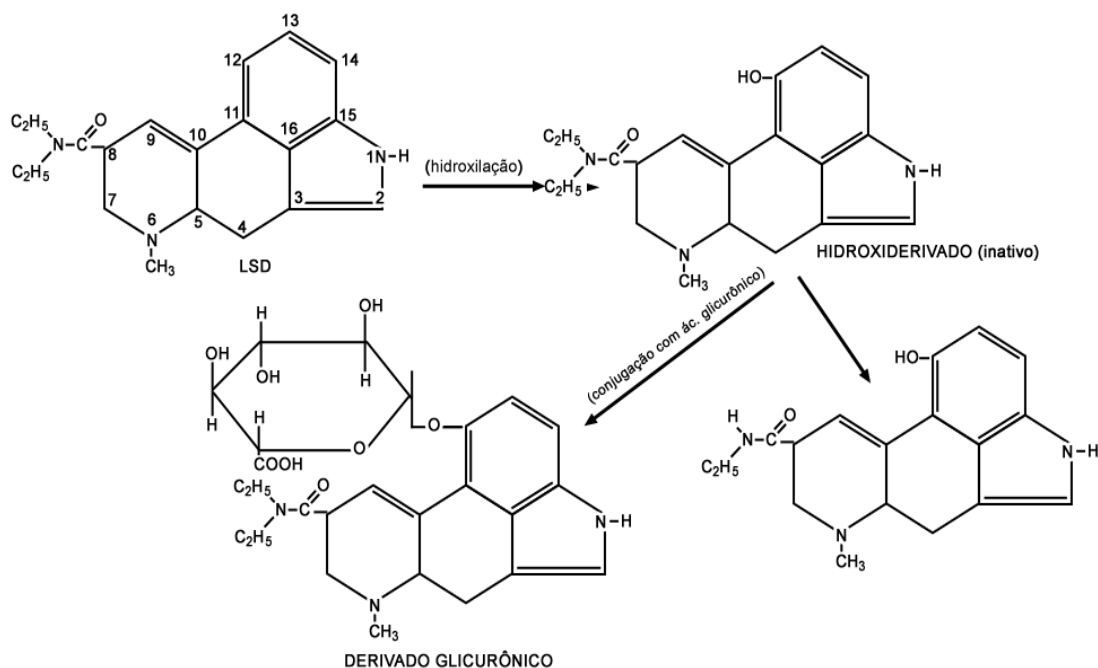


Figura 13 – Metabolismo do LSD.
Fonte: Brito Filho (1983).

3.1.6 Heroína

Heroína (diamorfina, 3,6-diacetilmorfina) C₂₁H₂₃NO₅, é uma droga opióide semi-sintética, obtida pela ação do anidrido acético ou cloreto de acetila sobre a morfina, ou seja, produzida por acetilação dos grupamentos OH, fenólico e alcoólico. (RANG; DALE, 1993; BRITO FILHO, 1983).

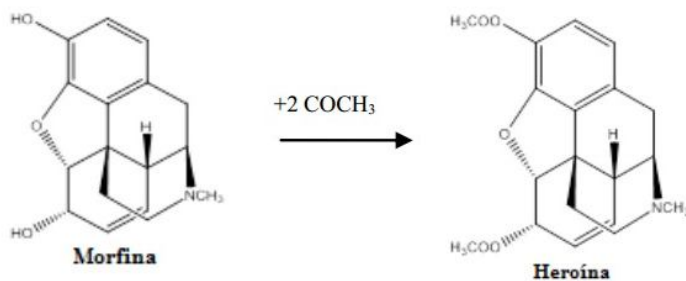


Figura 14 – Acetilação da morfina.
Fonte: Pais (2011).

3.1.6.1 Aspectos Farmacotológicos

A heroína é mais potente que a morfina e mais tóxica, provocando mais rapidamente o vício, por possuir maior lipossolubilidade. Além da heroína ter propriedades mais intensas que a morfina (mais analgésica e mais euforizante), no interior do organismo as esterases hidrolisam facilmente o composto, deslocando os grupos acetila e originando a morfina. (ZANINI; OGA, 1994).

Assim como a morfina, a heroína é metabolizada no fígado e sua eliminação ocorre pela urina, em sua grande maioria, como metabólitos (Figura 15). Esses metabólitos são eliminados pela urina como morfina conjugada (cerca de 50%), de 20-30% em metabólito ativo, a 6-monoacetilmorfina (6-MAM), 6-8% como morfina livre, completando assim o processo de desacetilação. Logo a 6-monoacetilmorfina, é posteriormente hidrolisada em morfina. Por sua vez, esta é metabolizada a morfina-3-glucuronido (composto inativo) e a morfina-6-glucuronido, um potente agonista opióide. (BRITO FILHO, 1983; PAIS, 2011).

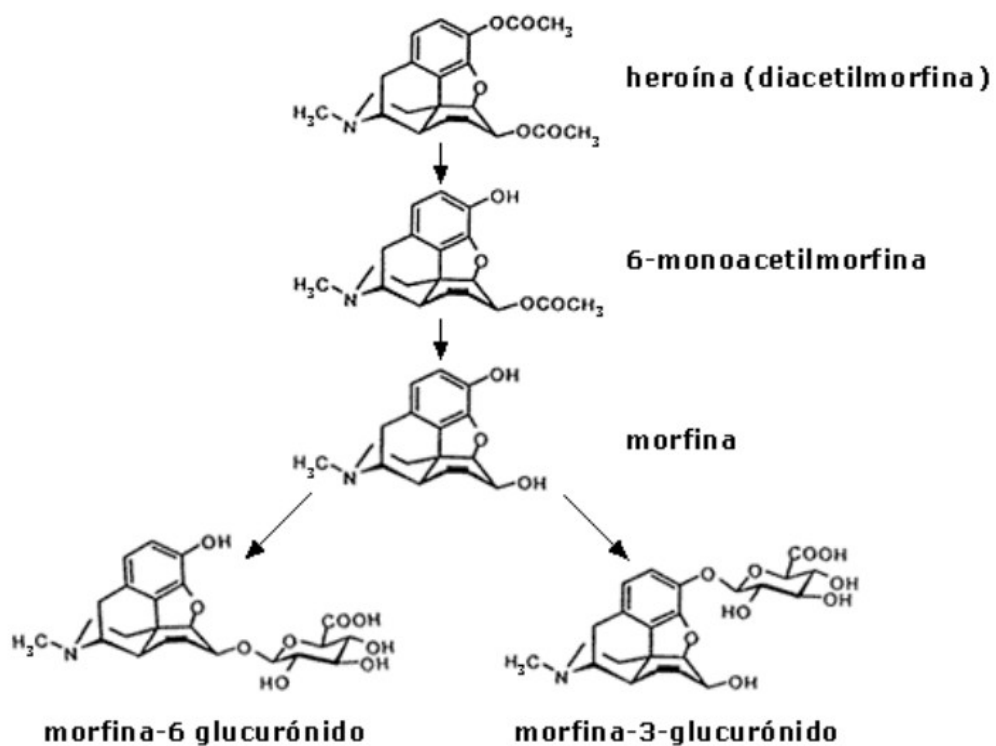


Figura 15 – Principal via metabólica da heroína.
Fonte: Cunha (2009).

4 DETERMINAÇÃO ANALÍTICA

Os exames toxicológicos têm por finalidade detectar indícios de exposição ou consumo de substâncias tóxicas, dentre as drogas psicoativas. Existem dois tipos de testes laboratoriais: os baseados em fluídos corporais, assim como, a urina, suor, saliva e sangue, além dos baseados em amostras de queratina, que são os cabelos ou pêlos. (BRASIL, c2007).

Os fluídos corporais possuem um período de detecção muito curto, em média 2 a 3 dias dependendo da droga analisada, com exceção da maconha que pode chegar a 20 dias. Já as amostras de queratina possuem um período de detecção maior, podendo chegar a 6 meses, devido a estabilidade dos analitos, (PULCHERIO; BICCA; SILVA, 2002).

As técnicas de análise toxicológica das drogas de abuso variam desde os clássicos métodos não instrumentais, tais como reações volumétricas ou colorimétricas, até outros mais sofisticados para os quais se recorre à tecnologia apropriada, podendo ser simples ou acoplada, como as técnicas espectrofotométricas e cromatográficas (ex: CG/MS e HPLC). (RANGEL, 2003/2004).

4.1 ÁLCOOL ETÍLICO

Os primeiros métodos para a detecção e quantificação do nível de etanol no sangue e em outros tecidos foram desenvolvidos em 1906 por Maurice Nicloux e em 1914 por Widmark. Dependendo da finalidade de análise, diversas matrizes biológicas podem ser empregadas. (AKKARI; LIMA, 2009?).

A detecção de etanol em fluídos biológicos (sangue, ar expirado, saliva e urina) só é possível por um curto período de tempo, logo o diagnóstico só será possível se aplicado em intoxicações agudas (concentração de etanol no sangue) e na detecção de indivíduos que estejam dirigindo sob influência do etanol ou envolvidos em acidentes e violência. (MARIN, 2006).

A determinação analítica é comumente feita através de análises cromatográficas. A cromatografia em fase gasosa utilizando a técnica de separação

por *head space* (CG-HS) é muito utilizada na análise de compostos voláteis, e oferece a vantagem que a coluna cromatográfica é protegida de ser sobrecarregada com componentes não-voláteis do sangue. A análise de álcool no sangue, realizada por esta técnica, é um exame comum no âmbito de toxicologia forense. (GRUBB et al., 2012; KUGELBERG; JONES, 2007).

Através da avaliação de amostragem de ar exalado, pode ser obtido se for analisado o ar alveolar, pois somente no nível dos alvéolos é que ocorre um completo equilíbrio entre o álcool presente no pulmão e aquele no sangue. Os sistemas utilizados para a detecção são: o etilômetro, métodos colorimétricos e espectroscopia no infravermelho. (LINDBERG et al., 2010; PASSAGLI, 2007).

A célula eletroquímica também é um método para determinar o etanol no organismo, sendo de forma simples, determina produtos voláteis durante a oxidação da uréia. (SOUZA; QUEIROZ; NART, 2000).

Quando a detecção de etanol não é mais possível, a quantificação de seus biomarcadores é uma grande alternativa, assim como, a determinação e quantificação de etil éster de ácidos graxos (EEAG), etil glicuronídeo (EtG) e etil sulfato (EtS), por meio de vários métodos analíticos. (CASSINI; LINDEN, 2010).

4.2 COCAÍNA

Nesse caso os métodos analíticos a serem escolhidos devem produzir resultados precisos e representativos, sendo que a melhor maneira de se obter tal resultado, é por meio do emprego de associação de métodos analíticos. (PASSAGLI, 2009, p. 138).

A cocaína possui como matriz biológica a urina, cabelo, sangue e saliva, com período de detecção entre 2 horas a 7 dias, variando de acordo com a amostra biológica e a frequência do uso da droga. (SOUZA, 2011).

Estão disponíveis diferentes técnicas de separação para a análise quantitativa de cocaína em matrizes biológicas, assim como, a cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG/MS), cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) e a cromatografia em camada delgada (CCD). (JAGERDEO et al., 2010).

Existem também outros métodos analíticos para a identificação da cocaína, assim como, os testes de química de via úmida, possuindo baixo custo, fácil execução e produzindo resultados visíveis macroscopicamente, porém estes testes possuem limitações quando aplicados em amostras de cocaína com corantes, um dos artifícios utilizados para enganar as autoridades fiscalizadoras competentes. (PASSAGLI, 2009).

O teste de Scott é um dos métodos de reação de via úmida colorimétrica, que possui como reagente o tiocianato de cobalto, desenvolvido por Scott em 1973 e modificado por Fasanello e Higgins. (KOVAR; LAUDSZUN, 1989).

O reagente de benzoato de metila ($C_8H_8O_2$) é outro tipo de análise química de via úmida usado para identificação de alcalóides, reagindo com quase todos os compostos dessa classe. (BARBOSA, 2004).

4.3 MACONHA

As análises toxicológicas com finalidade forense podem fornecer evidências preciosas para materialização do crime e a base de um diagnóstico confiável é a realização de uma análise eficiente, sendo de fundamental importância o conhecimento da abrangência da técnica analítica empregada. Os métodos de triagem são empregados para verificar a presença ou ausência de uma determinada classe ou grupo de compostos. A escolha de um método de triagem é fundamental, pois define a gama de analitos que serão procurados e detectados, assim excluindo amostras negativas, e posteriormente sendo necessário a confirmação por técnicas mais específicas em caso de resultado positivo. (MOREAU; SIQUEIRA, 2008).

A maconha pode ser analisada através da urina, sangue, cabelo e saliva, possuindo um variável período de detecção conforme a matriz biológica. (SOUZA, 2011).

A figura 16 demonstra a percentagem de canabinóides e seus metabólitos em relação às diversas matrizes biológicas.

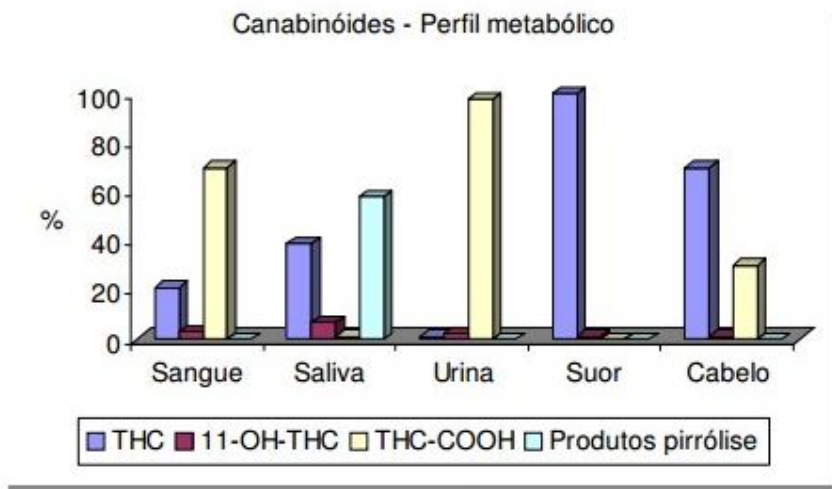


Figura 16 – Percentagem de canabinóides, metabólitos, ou compostos associados presentes em diversas matrizes.
Fonte: Baptista (2005).

Quando a matriz biológica de escolha for a urina, deve-se previamente realizar uma hidrólise química ou enzimática, uma vez que o metabólito pesquisável é o 11-nor- Δ^9 THC-9-carboxílico, que se encontra conjugado com o ácido glicurônico. (PASSAGLI, 2009).

Os testes químicos mais utilizados para triagem da maconha são os métodos colorimétricos, utilizando como reagentes *Fast Blue B Salt* e teste de *Duquenois-Levine* e a cromatografia em camada delgada (CCD). (AIELLO, 2011).

Os testes colorimétricos não produzem significado conclusivo sobre a presença da droga na amostra, por esse motivo é preciso utilizar técnicas mais confiáveis e específicas em caso positivo na triagem, logo são usadas técnicas com maior sensibilidade e especificidade, como a cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG/MS) e cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC). (FERNANDEZ et al., 2008; HOLLAND et al., 2011; MOLNAR et al., 2011).

4.4 ECSTASY

A análise dos derivados anfetamínicos, em muitos laboratórios de toxicologia forense, é feita por meio de testes colorimétricos, geralmente rápidos e simples, mas que apresentam diversas reações cruzadas, apresentando especificidade inadequada para a identificação das substâncias, sendo, portanto, indicados apenas

para triagem toxicológica das drogas. Os testes mais utilizados para determinação prévia do ecstasy são os testes de Marquês, Simon e Mandelin. (TALWAR; WATSON; STEWART, 1999).

As técnicas cromatográficas são mais confiáveis e específicas para identificação e quantificação dos derivados anfetamínicos, entre eles o ecstasy. Dentre elas a mais apropriada é a cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), uma técnica analítica frequentemente citada na literatura internacional. O detector de fluorescência é, sem dúvida, o mais utilizado na detecção de ecstasy e seus análogos após separação no HPLC. Outra técnica utilizada é a cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG/MS). (COSTA et al., 2009; TAGLIARO et al., 2010; WOOD et al., 2005).

4.5 DIETILAMIDA DO ÁCIDO LISÉRGICO

A detecção de LSD é um enorme desafio, pois o composto apresenta diversas limitações, assim como, a dose de consumo extremamente baixa (50-250 MG), metabolismo extenso, baixa volatilidade da substância, instabilidade térmica e perdas por adsorção irreversível à coluna cromatográfica, possuindo pequenas concentrações no sangue e na urina, contribuindo assim para as dificuldades no desenvolvimento de métodos de confirmação. (LIBONG; BOUCHONNET, 2002).

Na fase de triagem é geralmente realizada utilizando testes colorimétricos, podendo ser identificado através do teste de Ehrlich, ao passo que a confirmação e quantificação são alcançados usando CG/EM e HPLC. (GAULIER et al., 2012).

A análise pelo cabelo é um poderoso método para a determinação do LSD, devido a sua capacidade única para documentar a intoxicação por um longo período.

4.6 HEROÍNA

O uso apropriado de um teste rápido pode salvar tempo e trabalho e torna possível uma ação imediata no campo, mesmo sendo os resultados destes testes apenas presumíveis identificações de drogas.

No caso da heroína o teste rápido aplicado é o de Marquês e Mandelin. O teste de Marquês utiliza um reagente composto por uma solução de formaldeído e ácido sulfúrico (1:1). Após a adição do reagente, se observa uma cor violeta a roxo avermelhado, que indica a possível presença de heroína, morfina ou codeína, uma vez que este teste identifica alcaloides. (CUNHA, 2009).

Em testes de confirmação são usadas análises cromatográficas, assim como a cromatografia gasosa acoplada ao *head space* (GC/HS), cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG/MS) e HPLC.

5 DISCUSSÃO

Diversas técnicas analíticas podem ser utilizadas para a determinação qualitativa e quantitativa dos diferentes tipos de drogas utilizadas na forma de abuso pela população. Tais técnicas podem apresentar algumas diferenças relativas aos parâmetros considerados importantes para qualidade e confiabilidade final de um laudo toxicológico e forense.

Sendo assim, na figura 17 podemos verificar que as matrizes biológicas apresentam-se variadas entre os diferentes tipos de drogas pesquisadas.

Tipos de drogas	Matrizes biológicas
Álcool etílico	Saliva Urina Sangue Ar expirado
Cocaína	Saliva Urina Sangue Cabelo
Maconha	Saliva Urina Sangue Cabelo
Ecstasy	Saliva Urina Sangue Cabelo
LSD	Saliva Urina Sangue Cabelo
Heroína	Saliva Urina Sangue Cabelo

Figura 17 - Tipos de matrizes biológicas nas quais são encontradas as drogas de abuso.
Fonte: Elaborado pela autora.

Cada matriz biológica possui peculiaridades, vantagens e desvantagens, consideradas importantes no conhecimento da estabilidade dos analitos nestes

materiais, sendo de fundamental importância nas análises toxicológicas, uma vez que, diferentes situações acabam por inserir intervalos de tempo variáveis entre a coleta do material e o momento da análise. (MOREAU; SIQUEIRA, 2010).

A urina é a matriz biológica mais comumente utilizada nas análises toxicológicas, pois possui menor número de interferentes endógenos, possuindo vantagem em técnicas como imunoenaios ou análises cromatográficas. (BOEHL, 2011).

Mesmo sendo uma matriz extremamente importante para as análises toxicológicas, os resultados possuem desvantagens em relação a facilidade de adulteração e a necessidade da coleta ser realizada em local adequado e supervisionado, além de estabelecer apenas a presença da droga no organismo, não significando que a pessoa estava sob o efeito da mesma, nesses casos, a utilização de sangue é mais indicado. (GJERDE et al., 2008; HUESTIS; SMITH, 2006).

A amostra de sangue e seus derivados (soro ou plasma) como matriz biológica possui inúmeras vantagens, sendo uma das principais a possibilidade de correlacionar os níveis do xenobiótico encontrado com os efeitos da droga. Esses achados, juntamente com dados sobre absorção, distribuição, biotransformação e excreção (toxico-cinética) do xenobiótico, auxiliam na inferência sobre o momento de uso, quantidade de substância administrada e possíveis alterações fisiológicas e/ou psíquicas causadas pela droga. (MOREAU; SIQUEIRA, 2008).

Dependendo da finalidade da análise, cuidados especiais devem ser tomados durante o procedimento de coleta de amostras de sangue para análises toxicológicas. Quando o objetivo da análise é verificar os níveis sanguíneos de etanol, a descontaminação da região não deve ser realizada utilizando produtos à base de alcoóis (etanol, propanol) ou soluções de iodo (que por vezes se apresentam como soluções alcoólicas), para que não haja contaminação da amostra, levando a resultados superestimados. (COSTA, 2008).

A saliva é considerada uma amostra biológica não-convencional, assim como o ar expirado, suor, cabelo e unha. Essas amostras são preferenciais, em alguns casos, para a análise de drogas, ou para complementar as análises realizadas em outras amostras. (BULCÃO et al., 2012).

A saliva se configura como amostra importante na determinação de fármacos e drogas de abuso. Possui vantagem na sua coleta, por não ser invasiva e provavelmente se constitui como o único fluido biológico através do qual podem ser traçados paralelos com a concentração sanguínea, podendo ser empregada em estudos de farmacocinética e em análises forenses, por permitir correlacionar as concentrações obtidas com alterações comportamentais que possam eventualmente ser causadas pela droga. Contudo, esta matriz possui janela de detecção de apenas algumas horas, a quantidade de amostras disponível frequentemente é baixa e a demanda de equipamentos é restrita na fase de triagem. (KINTZ; SAMYN, 1999; NAVARRO et al., 2001 apud COSTA, 2004).

Outra desvantagem da saliva como matriz biológica para análises toxicológicas é o fato de que a quantidade de amostra disponível frequentemente é baixa, podendo sofrer interferências inibindo a secreção de saliva. (MOREAU; SIQUEIRA, 2010).

A utilização do ar expirado é recomendada para verificar a ingestão de bebidas alcoólicas por condutores de veículos, pela qual, realiza a medição do álcool no ar alveolar por meio do uso de etilômetros. Essa tecnologia é bastante estabelecida, além de rápida e capaz de realizar amostragem adequada, fornece resultados que se aproximam do valor real de álcool no sangue alveolar, mas para isso, é preciso que o instrumento esteja devidamente calibrado e operado. (CARVALHO; LEYTON, 2000).

O suor é uma matriz biológica alternativa, secretado por glândulas sudoríparas apócrinas e écrinas, sendo esse último presente em diversas partes do corpo. A maior dificuldade para utilização desse tipo de amostra era a sua coleta. Contudo, há disponível no mercado um coletor que é fixado na pele por meio de adesivo, onde o suor coletado é acumulado em um material absorvente de celulose, que após a remoção da pele, pode ser submetido aos processos de análise, sendo que o resultado dependerá da concentração da substância a ser pesquisada. (KARCH, 2006; KADEHJIAN, 2005; MOREAU; SIQUEIRA, 2010).

A vantagem de utilizar o suor é o fato desse permitir o monitoramento de pacientes e tratamento de dependentes químicos. (KIDWELL et al., 2003).

Outra amostra que pode ser utilizada para verificar a exposição a drogas de abuso é o cabelo, possui grande estabilidade, possibilidade de monitoramento clínico, facilidade na coleta, transporte e armazenamento, baixo custo, além de oferecer informação sobre curto e longo período de exposição às drogas, porém possui limitações, pois o tempo de análise é longo, entre 48 horas e 10 dias úteis para se obter os resultados, a contaminação ambiental dos fios de cabelo depois de emergirem da pele também é um fator interferente na análise, além do fato de ser uma matriz complexa, cuja biologia ainda não é totalmente conhecida. (BALÍKOVÁ, 2005; ESTEBAN; CASTANÕ, 2009; WOLFF, 2006 apud BOEHL, 2011; TSANACLIS; WICKS; CHASIN, 2011).

Para determinar droga de abuso no organismo utilizando matrizes biológicas desse tipo, é preciso realizar métodos de análise, pela qual são amplamente classificadas em triagem e fase de confirmação, assim como demonstra a figura 18. (MOREAU; SIQUEIRA, 2010).

Tipos de drogas	Principais métodos toxicológicos
Álcool etílico	CG/HS Etilômetro Métodos colorimétricos
Cocaína	CG/MS HPLC CCD Métodos colorimétricos
Maconha	CG/MS CCD Métodos colorimétricos
Ecstasy	Imunoensaios CG/MS HPLC Métodos colorimétricos
LSD	CG/MS HPLC Métodos colorimétricos
Heroína	CG/MS HPLC Métodos colorimétricos

Figura 18 - Métodos de análise toxicológica de acordo com o tipo de droga.
Fonte: Elaborado pela autora.

O procedimento analítico de triagem, possui a capacidade de identificar um grande número de substâncias (ou seus produtos de biotransformação), sendo considerado de fácil execução e dispensando a necessidade de uma fase de preparação da amostra, apresentando assim resultados mais rápidos. (BLENCOWE et al., 2010).

Os imunoenaios apresentam grande aplicabilidade em análises toxicológicas de triagem. Muitos estudos são realizados na área, os quais conferem subsídios para a aplicação desta técnica em diferentes setores da sociedade para a detecção de substâncias psicoativas. (BOEHL, 2011).

Todas as técnicas imunológicas são baseadas na interação de um antígeno (molécula-alvo), marcado e não-marcado com seu anticorpo específico. (MOREAU; SIQUEIRA, 2010).

Existem várias técnicas desenvolvidas, assim como, a radioimunoensaio (RIA), enzimaensaio (EMIT), imunensaio por fluorescência polarizada (FPIA). (RICCARDI; COSTA; YAMANAKA, 2002).

Essas técnicas possuem limitações de uso, tais como, controle de temperatura e pH, reatividade cruzada, sendo que compostos semelhantes às moléculas previamente testadas podem positivar o teste. Deve-se a esse fato o teste ser presuntivo, não conclusivo. O método foi desenvolvido para trabalhar com matrizes biológicas “limpas” como soro, plasma e urina. (CENTOFANTI; HOUTS, 2001 apud FUKUSHIMA, 2009).

Além das técnicas de imunoenaios existem outros métodos que auxiliam na fase de triagem, assim como: os etilômetros e métodos colorimétricos.

O funcionamento do etilômetros é de acordo o tipo de dispositivo a ser utilizado, sendo encontrados na forma de bafômetros (usa uma reação química envolvendo o álcool que produz a mudança de cor), de *intoximeters* (detecta o álcool através de espectroscopia no infravermelho) e alco sensor III ou IV (detecta uma reação química do álcool em uma célula de combustível). (BONI et al., 2008).

Os bafômetros consistem em pequenos tubos contendo uma mistura sólida de solução aquosa de dicromato de potássio e sílica, umedecida com ácido sulfúrico. A detecção da embriaguez por esse instrumento é visual, pois a reação que ocorre é a oxidação do etanol a aldeído ($\text{CH}_3\text{-CHO}$) e a redução do dicromato

($\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$ (aq)) a Cr^{3+} (aq), ou mesmo a Cr^{2+} (aq). A coloração inicial é amarelo-alaranjado, devido ao dicromato, e quando o resultado for positivo, a cor será verde-azulada. (SIDEL; SOLALIENDRES, 2012).

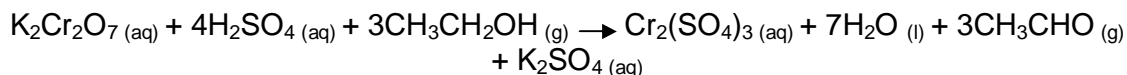


Figura 19 – Reação de oxirredução ocorrida no interior do bafômetro.
Fonte: Freitas (2009).

No dispositivo *intoximeters*, utiliza-se a espectroscopia no infravermelho. Tal técnica analítica permite a determinação da estrutura molecular, identificando grupos funcionais presentes e tipos de ligações químicas. Também pode ser usado para determinações quantitativas de substâncias conhecidas.

O método possui a teoria pela qual os compostos orgânicos absorvem energia eletromagnética na região do infravermelho do espectro. Esta radiação não tem energia suficiente para provocar a excitação dos elétrons, mas faz com que os átomos, ou grupos de átomos, dos compostos orgânicos vibrem com maior rapidez e maior amplitude em torno das ligações covalentes que os unem. Estas vibrações são quantizadas e, quando ocorrem, absorvem energia infravermelho em certas regiões do espectro. (RODRIGUES, 2012).

O alco sensor III ou IV detecta uma reação química do álcool em uma célula de combustível, ou seja, utiliza células eletroquímicas. É um dispositivo em que uma corrente elétrica é produzida por uma reação química espontânea ou é usada para forçar a ocorrência de uma reação não espontânea. (ATKINS; JONES, 2012).

A célula de combustível possui dois eletrodos de platina com um material poroso ácido-eletrolítico colocado entre eles. A medida que o ar exalado flui de um lado para outro da célula de combustível, a platina oxida o álcool produzindo ácido acético, prótons e elétrons. (CARVALHO; LEYTON, 1998).

O eletrodo em que a oxidação ocorre é chamado ânodo. O eletrodo em que ocorre a redução é chamado cátodo. A oxidação do etanol ocorre no ânodo, tendo o pó de platina como catalisador do processo, logo o etanol perde elétrons, oxidado a etanal, íons de hidrogênio e elétrons livres. No cátodo ocorre a redução do oxigênio do ar. A corrente elétrica produzida nesse processo é proporcional à concentração

de álcool no ar expirado pelos pulmões, e é lida numa escala proporcional ao teor de álcool no sangue. (BRAATHEN, 1997).

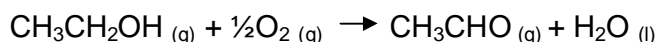
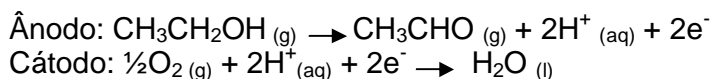


Figura 20 – Funcionamento do etilômetro baseado no princípio da célula de combustível.
Fonte: Braathen (1997).

Os métodos colorimétricos são bastante utilizados para verificar a presença de droga de abuso no organismo. São métodos que identificam certas drogas através do teste de cor. Estes testes são bastante populares por várias razões. Eles dependem de reações químicas simples e produzem resultados visíveis que podem ser interpretados a olho nu. Os reagentes e os materiais de laboratórios necessários para realizar os testes são baratos e facilmente disponíveis, possuem limites de detecção muito baixos e sensíveis, tipicamente de 1 a 50 mg, dependendo do teste e do analito. (O'NEAL ET AL., 2000).

O desenvolvimento de uma cor pode indicar a presença de uma droga ou de uma determinada classe de droga. Uma vez que mais de um composto pode dar o mesmo resultado, os testes de cor não são específicos e não identificam conclusivamente a presença de um composto. Por outro lado, eles são uma boa ferramenta para análise preliminar. (LINCK, 2009).

A cor formada pode ser influenciada por vários fatores, tais como o tempo de reação, a temperatura, a estabilidade e as concentrações dos reagentes e da presença de corantes ou outras substâncias que geram cor em função de reações paralelas. (RASMUSSEN; KNUTSEN, 1985).

A figura 21 demonstra o tipo de droga a ser analisada por teste de cor, indicando a coloração final da reação.

Material	Reagente	Coloração Final
Álcool etílico	Solução acidificada de dicromato de potássio (bafômetro)	Verde-azulada
Cocaína	Tiocianato de Cobalto	Azul
	Tiocianato de Cobalto modificada	Azul
	Benzoato de Metila	Fraco odor de peixe
Maconha	Fast Blue B Salt	Vermelho-arroxeadado
	Duquenois-Levine	Roxo profundo
Ecstasy	Marquês	Preto
	Simon	Azul profundo
	Mandelin	Roxo escuro/ preto
LSD	Ehrlich	Violeta
Heroína	Marquês	Violeta a roxo avermelhado
	Mandelin	Marrom avermelhado

Figura 21 – Resultados típicos para o uso de testes de triagem em testes colorimétricos.

Fonte: Linck (2009).

Nota: Adaptado pela autora.

Na fase de triagem, os métodos usados para detecção de uma determinada substância, não são específicos unicamente para uma droga, assim havendo a probabilidade de elevada ocorrência de resultados falsos positivos e falsos negativos, esses testes de triagem podem ser facilmente questionáveis, assim encaminhando procedimentos analíticos mais específicos, os quais devem ser, no mínimo, tão sensíveis quanto os testes de triagem e basear-se em princípio analítico diferente, a fim de não ser alvo dos mesmos interferentes e erros. (LIMBERGER et al., 2010).

Os procedimentos analíticos mais específicos são utilizados na fase de confirmação, sendo que os equipamentos são de alto custo e que o procedimento deve ser feito por profissionais especializados. Em geral, as análises requerem inicialmente um processo de extração, geralmente líquido-líquido ou sólido/líquido. (HAMPEL, 2009).

Os métodos cromatográficos são bastante utilizados para confirmar a presença de drogas de abuso no organismo. Tais métodos possuem alta precisão e confiabilidade, se baseiam na migração de componentes de uma mistura entre duas fases: a fase estacionária que retém elementos e a fase móvel (composta por um

gás inerte – He, N₂ ou H₂) que conduz a mistura por meio de um soluto através da fase estacionária. (GOULART, 2012).

Assim, as substâncias diferentes em tamanhos e características químicas, migram através da coluna em diferentes tempos e proporções de acordo com suas características de polaridade, ponto de ebulição e peso molecular, alcançando o detector em tempos distintos. O detector envia um sinal para o receptor, que o transforma em um pico dentro de um gráfico. A posição, o tempo de retenção e a largura dos picos quando comparadas a um padrão nos fornecem uma identificação preliminar da substância. (HARRIS, 2011; MOREAU; SIQUEIRA, 2010).

As técnicas cromatográficas mais utilizadas para determinação de drogas são: CG/HS, CG/MS, HPLC e CCD. Os métodos cromatográficos podem ser utilizados separadamente ou em conjunto dependendo das substâncias a serem separadas ou identificadas.

A CG/HS é uma técnica muito utilizada para determinar etanol no sangue e na urina e possui a vantagem de prolongar a vida útil da coluna e prevenir a contaminação do injetor. Essa técnica possibilita a determinação de componentes voláteis da amostra a ser estudada de forma direta. Além disso, o *head space* torna-se insubstituível e muito eficiente, pois possibilita a introdução da amostra sem pré-tratamento no cromatógrafo gasoso. (LANÇAS, 1993; KOLB, 1999; GOBATO; LANÇAS, 2001 apud REGO, 2008).

Um dos detectores mais poderosos para a cromatografia gasosa é o espectrômetro de massas, onde a combinação apresenta resultados considerados definitivos e incontestáveis, identificando com veracidade os analitos, valorizando quantidades muito reduzidas dos mesmos. (SKOOG et al., 2010).

A espectrometria de massas é considerada atualmente uma técnica de referência para identificação de drogas é uma técnica usada para estudo das massas de átomos, moléculas ou fragmentos de moléculas. Para se obter um espectro de massas, as moléculas no estado gasoso ou as espécies dissolvidas a partir da fase condensada são ionizadas. Os íons obtidos são acelerados em um campo elétrico e separados de acordo com a razão entre sua massa e carga elétrica. (HARRIS, 2011).

A HPLC é uma técnica importante, pois a maioria dos compostos não são suficientemente voláteis para a cromatografia gasosa. A técnica utiliza suporte com partículas diminutas responsáveis pela alta eficiência, sendo um método adequado para separação de espécies iônicas e macromoléculas. Devido à utilização de colunas com grande capacidade de separação a realização da HPLC requer a utilização de equipamentos específicos, com o uso de bombas e colunas que suportem altas pressões necessárias para eluição da fase móvel. Assim a realização da HPLC necessita da utilização de um cromatógrafo composto de bomba, coluna cromatográfica, detector e registrador. (GOULART, 2012; HARRIS, 2011).

A CCD é um método de cromatografia planar, faz uso de uma camada relativamente fina de material que é auto-suportado ou que recobre uma superfície de vidro, plástico ou metal. A fase móvel movimenta-se através da fase estacionária por ação de capilaridade, algumas vezes assistida pela gravidade ou por um potencial elétrico. As vantagens de empregar esse procedimento são a velocidade e o baixo custo dos experimentos exploratórios em camada delgada. Esse tipo de análise é bastante utilizado para fazer testes de triagem nas amostras de drogas de abuso. (SKOOG et al., 2010).

Para possuir resultados quantitativos nos métodos de análise, é necessário conhecer os limites de detecção e quantificação dos analitos a ser analisado.

O limite de detecção (LD) pode ser definido como sendo a menor quantidade de um analito que pode ser detectada, mas não necessariamente quantificada, ou seja, é a menor concentração de um analito que pode ser diferenciada do ruído gerado por equipamentos que produzem linhas de base. O limite de quantificação (LQ) é a menor concentração do analito que pode ser determinada com um nível aceitável de exatidão e precisão. (SILVA, 2009).

Tais limites são determinados matematicamente através da relação entre o desvio padrão da curva de calibração e sua inclinação, usando o fator multiplicador apropriado. (FONSECA et al., 2004).

Sendo assim, a tabela 1 demonstra os variados limites de detecção e quantificação de acordo com o método toxicológico e a matriz biológica utilizada para determinação de drogas de abuso.

Tabela 1 – Limite de detecção e quantificação de acordo com as amostras e método toxicológico.

Tipos de drogas	Matrizes biológicas	Principais métodos toxicológicos	LD/LQ
Álcool etílico	Sangue	CG/HS (detector de ionização de chama e coluna capilar com fase estacionária)	0,01 g/L (LD/LQ)
	Urina	CG/HS (detector de ionização de chama e coluna capilar de sílica fundida)	0,008 g/L (LD) 0,01 g/L (LQ)
	Ar exalado	Bafômetro (método colorimétrico)	0,01 mg/L (LD)
		Intoximeters Alco sensor III ou IV	0,01 mg/L (LD) 0,01 mg/L (LD)
Cocaína	Saliva	CG/HS	*
	Sangue	CG/MS (detector de ionização de chama)	50 ng/mL (LD)
		CG/MS (detector de ionização de chama)	50 ng/mL (LQ)
	Urina	HPLC (detector de ultravioleta de comprimento de onda variável)	0,1 mg/mL (LD)
	Saliva	CCD	*
		CG/MS	*
	Cabelo	CG/MS (detector de ionização por impacto eletrônico)	0,03 ng/mg (LD)
Maconha	Sangue	CG/MS	0,5 µg/L (LD/LQ)
		HPLC	1 ng/mL (LD) 5 ng/mL (LQ)
	Urina	HPLC	5 ng/mL (LD)
Maconha	Saliva	CG/MS	20 ng/mL (LD)
	Cabelo	CG/MS (detector de ionização química negativa)	10 pg/mg (LD)

Ecstasy	Sangue	CG/MS (detector de ionização química)	2 ng/mL (LD) 10 ng/mL (LQ)
		HPLC (detector de arranjo de fotodiodo)	3 ng/mL (LD) 5 ng/mL (LQ)
	Urina	HPLC (detector de arranjo de fotodiodo)	15 ng/mL (LD) 20 ng/mL (LQ)
		CG/MS (detector de ionização química)	2 ng/mL (LD)
		Saliva	CG/MS
Cabelo	CG/MS (detector de ionização por impacto eletrônico)	40 pg/mg (LD/LQ)	
LSD	Sangue	CG/MS	0,02 ng/mL (LQ)
	Urina	HPLC	2 µg/mL (LD) 5 µg/mL (LQ)
		CG/MS	20 pg/mL (LD)
	Saliva	CG/MS	*
	Cabelo	CG/MS (detector de ionização por impacto eletrônico)	80 pg/mg (LD/LQ)
	Sangue	CG/MS	*
	Urina	HPLC	*
Heroína	Saliva	CG/MS	*
	Cabelo	CG/MS (detector de ionização por impacto eletrônico)	40 pg/mg (LD/LQ)

Fonte: Elaborado pela autora.

(* não encontrado)

6 CONCLUSÃO

Nas análises toxicológicas de drogas de abuso verificamos o emprego de diferentes tipos de metodologias, as quais apresentam diferenças quanto as suas características analíticas como complexidade de realização, tipos de reagentes empregados, tipo de equipamentos, tipo de material ou fluido biológico, dentre outros aspectos. Da mesma forma para cada tipo de análise a determinação do perfil analítico a partir de questionamentos prévios mostra-se essencial para o seu adequado delineamento, tais como: Para quê? (finalidade), O quê? (características da agente tóxico a ser pesquisado), Onde? (qual tipo de amostra será utilizada) e Como? (escolha do método analítico).

Há um grande consumo de drogas de abuso na sociedade moderna. Para análise destas, faz-se necessário o uso de várias matrizes biológicas, as principais são: saliva, urina, sangue, cabelo e ar exalado. Todo fluido biológico possui peculiaridades, vantagens e desvantagens, sendo o que possui melhor desempenho para proceder às análises é a urina, devido a sua fácil coleta, disposição em grandes volumes e os produtos de biotransformação são facilmente excretados pela mesma.

Os métodos analíticos mais utilizados para a determinação e quantificação de drogas de abuso em indivíduos e em seus fluidos são os métodos cromatográficos como CG/HS, CG/MS, HPLC e CCD. Diante destes métodos a HPLC possui maior vantagem por ser um método cromatográfico que fornece a “impressão digital” da substância, portanto, possuindo a máxima especificidade possível.

REFERÊNCIAS

A ABSORÇÃO do álcool pelo organismo. **Centro de informações sobre saúde e álcool**, c2013. Disponível em: <<http://www.cisa.org.br/categoria.html?FhIdTexto=b14f621891dcccfe606f0afe837685a1a>>. Acesso em: 1 mar. 2013.

ABRAMS, A. C. **Farmacoterapia clínica**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

AIELLO, T. B. **Análise toxicológica forense: da ficção científica à realidade**. 2011. 30 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em ciências Biológicas) – Faculdade Ciências Médicas e da Saúde, Universidade Católica de São Paulo, Sorocaba, SP, 2011. Disponível em: <<http://revistas.pucsp.br/index.php/reb/article/view/9833>>. Acesso em: 26 maio 2013.

AKKARI, A. C. S.; LIMA, E. C. Padronização de informações sobre metodologias analíticas para a determinação dos níveis de álcool (etanol) em diferentes amostras biológicas. **Universidade Federal do ABC**, 2009?. Disponível em: <http://ic.ufabc.edu.br/II_SIC_UFABC/resumos/paper_5_103.pdf>. Acesso em: 19 abr. 2013.

ALCÂNTARA, H. R. **Toxicologia clínica e forense**. 2. ed. São Paulo: Organização Andrei, 1985.

ALMEIDA, S. P.; SILVA, M. T. A. Histórico, efeitos e mecanismos de ação do êxtase (3-4 metilendioxi metanfetamina): Revisão da literatura. **Revista Panamericana de Salud Pública**, Washignton , v. 8, n. 6, p. 393-402, Dec. 2000. Disponível em: <http://www.scielosp.org/scielo.php?pid=S1020-49892000001100004&script=sci_arttext>. Acesso em: 1 abr. 2013.

ANDRADE FILHO, A.; CAMPOLINA, D.; DIAS, M. B. **Toxicologia na prática clínica**. Belo Horizonte: Folium, 2001.

ATKINS, P.; JONES, L. **Princípios de química: Questionamento a vida moderna e o meio ambiente**. 5. ed. Porto Alegre: Bookman, 2012.

BAPTISTA, M. J. S. dos. **Determinação de drogas terapêuticas e não terapêuticas e de alguns metabolitos em cabelo**. 2005. 279 f. Dissertação (Mestrado em Toxicologia) – Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Universidade de Aveiro, Portugal, 2005.

BARBOSA, W. L. R. et al. Manual para análise fitoquímica e cromatográfica de extratos vegetais. **Revista científica da UFPA**, 2004. Disponível em: <http://www2.ufpa.br/rcientifica/didaticos_cientificos/pdf_textos/abord_fitoquimica.pdf>. Acesso em: 1 maio 2013.

BARREIRO, E. J.; BOLZANI, V. S. da. Biodiversidade: Fonte Potencial para a descoberta de fármacos. **Scientific Electronic Library Online**, Araraquara, SP, n. 3, abr. 2009. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/qn/v32n3/a12v32n3.pdf>>. Acesso em: 3 abr. 2013.

BARRETO, L. A. A. S. **A maconha (Cannabis Sativa) e seu valor terapêutico**. 2002. 37 f. Monografia (Licenciatura em ciências Biológicas) – Faculdade de Ciências da Saúde, Centro Universitário de Brasília, Brasília, 2002. Disponível em: <<http://www.cannacerrado.org/wp-content/uploads/2012/12/amaconhaeseuvalorterapeutico.pdf>>. Acesso em: 16 maio 2013.

BAUMKARTEN, S. A drogadição e o consumo de merla na adolescência. **Revista da Faculdade de Educação da UFG**, Passo Fundo, RS, v.27, n. 1, p. 1-25, 2002. Disponível em: <<http://www.revistas.ufg.br/index.php/interacao/article/view/1511/1497>>. Acesso em: 25 mar. 2013.

BLENCOWE, T. et al. An analytical evaluation of eight on-site oral fluid drug screening devices using laboratory confirmation results from oral fluid. **Forensic Science International**, v. 208, n. 1-3, p. 173-179, 2011. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21183299>>. Disponível em: 14 maio 2013.

BOEHL, P. O. **A utilização de imunoensaios na detecção de substâncias psicoativas**. 2011. 61 f. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Farmácia) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2011.

BONI, R. de. et al. Uso de bebidas alcoólicas em postos de gasolina de Porto Alegre: estudo piloto. **Comunicação breve**, Porto Alegre, RS, v. 30, n. 1, 2008. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rprs/v30n1/v30n1a13.pdf>>. Acesso em: 20 maio 2013.

BORDIN, D. C. et al. Análise forense: pesquisa de drogas vegetais interferentes de testes colorimétricos para identificação dos canabinoides da maconha (Cannabis Sativa L.). **Química Nova**, São Paulo, v. 35, n. 10, out. 2012. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-40422012001000025&script=sci_arttext>. Acesso em: 29 maio 2013.

BRAATHEN, C. Hálito Culpado – O princípio químico do bafômetro. **Química Nova na Escola**, São Paulo, n. 5, p. 3-5, maio 1997. Disponível em: <<http://qnesc.sbq.org.br/online/qnesc05/quimsoc.pdf>>. Acesso em: 21 MAIO 2013.

BRASIL. Ministério da Justiça do Brasil. Observatório Brasileiro de Informações sobre Drogas. **Obid**, c2007. informações sobre drogas. Disponível em: <<http://www.obid.senad.gov.br/portais/OBID/index.php>>. Acesso em: 14 fev. 2013.

BRITO FILHO, D. **Toxicologia Humana**. 1. ed. Paraná: Litel, 1983.

BROWN, T. L. et al. **Química, a ciência central**. 9. ed. São Paulo: Pearson Prentice Hall, 2005.

BULCÃO, R. et al. Designer drugs: aspectos analíticos e biológicos. **Química Nova**, São Paulo, v. 35, n. 1, 2012. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-40422012000100027&script=sci_arttext>. Acesso em: 14 abr. 2013.

CARVALHO, D. G. de; LEYTON, V. Avaliação das concentrações de álcool no ar exalado: considerações gerais. **Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo**, São Paulo, v. 27, n. 2, 1998. Disponível em: <<http://urutu.hcnet.usp.br/ipq/revista/vol27/n2/art76.htm>>. Acesso em: 21 maio 2013.

CARVALHO, D. G. de; LEYTON, V. Avaliação das concentrações de álcool no ar exalado: considerações finais. **Revista de Psiquiatria clínica**, São Paulo, 2000. Disponível em: <<http://urutu.hcnet.usp.br/ipq/revista/vol27/n2/art76.htm>>. Acesso em: 3 maio 2013.

CARVALHO, M. et al. Metabolism is required for the expression of ecstasy-induced cardiotoxicity in vitro. **American Chemical Society**, Portugal, v. 17, p. 623-632, 2004. Disponível em: <http://clinica-informatica.tripod.com/Chem_Res_Toxicol_17-2004.pdf>. Acesso em: 3 mar. 2013.

CASSINI, C.; LINDEN, R. Exposição pré-natal ao etanol: toxicidade, biomarcadores e métodos de detecção. **Scientific Eletronic Library Online**, Rio Grande do Sul, n. 3, dez. 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rpc/v38n3/a06v38n3.pdf>>. Acesso em: 1 maio 2013.

COSTA, J. L. da. **Determinação de 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA - Ecstasy), 3,4-metilenodioxietilamfetamina (MDEA - Eve) e 3,4-metilenodioxianfetamina (MDA) em fluidos biológicos por cromatografia líquida de alta eficiência: aspecto forense**. 2004. 121 f. Dissertação (Mestre em ciências farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2004. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9141/tde-11032005-190039/pt-br.php>>. Acesso em: 2 maio 2013.

COSTA, J. L. da. **Eletroforese capilar como ferramenta analítica para toxicologia forense**. 2008. 170 f. Dissertação (Mestrado em Química) – Instituto de química, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008. Disponível em: <www.teses.usp.br/teses/disponiveis/46/46133/.../TeseJoseLuizCosta.pdf>. Acesso em: 21 maio 2013.

COSTA, J. L. da. et al. Determinação de 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) em comprimidos de ecstasy por cromatografia líquida de alta eficiência com detecção por fluorescência (CLAE-DF). **Química Nova**, São Paulo, n. 4, fev. 2009. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/qn/v32n4/v32n4a26.pdf>>. Acesso em: 9 maio 2013.

CUNHA, J. R. **Caracterização de perfis químicos de amostras de heroína**. 2009. 123 f. Dissertação (Mestrado Integrado de Engenharia Biológica) – Faculdade de Engenharia de Recursos Naturais, Universidade do Algarve, Faro, 2009.

DIAS, G. R. M. **Efeito agudo e crônico do etanol sobre as enzimas NTPDase, 5'-nucleotidase, acetilcolinesterase, peroxidação lipídica e comportamento em ratos**. 2004. 129 f. Dissertação (Mestrado em Bioquímica Toxicológica) – Universidade Estadual de Santa Maria, Santa Maria, RS, 2004. Disponível em: <http://cascavel.cpd.ufsm.br/tede/tde_busca/arquivo.php?codArquivo=2144>. Acesso em: 24 mar.. 2013.

FABRE, R.; TRUHAUT, R. **Toxicologia**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1971.

FERNANDEZ, M. D. M. R. et al. Simultaneous analysis of THC and its metabolites in blood using liquid chromatography – tandem mass spectrometry. **Journal of Chromatography B**, Belgium, v. 875, p. 465-470, oct. 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18922747>>. Acesso em: 4 mar. 2013.

FERNÁNDEZ, P. L.; HERNÁNDEZ, I. L. Características farmacológicas de lãs drogas recreativas (MDMA y otras anfetaminas, ketamina, GHB, LSD y otros alucinógenos. **Adicciones**. Madri, 2003

FERREIRA, F. S. **Influência da administração de “Ecstasy” e do exercício físico agudo na taxa de produção de peróxido de hidrogênio “in vivo” no músculo esquelético do ratinho**. 2006. 82 f. Dissertação (Mestrado em ciências do Desporto e de Educação Física) – Faculdade de Ciências do Desporto e de Educação Física da Universidade do Porto, Portugal, 2006.

FONSECA, S. G. C. et al. Validação de metodologia analítica para doseamento de soluções de lapachol por CLAE. **Química Nova**, São Paulo, v. 27, n. 1, jan/fev. 2004. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422004000100026>. Acesso em: 30 maio 2013.

FONTES, R. Metabolismo dos triacilgliceróis e do etanol. **Faculdade de Medicina do Porto – Biografia e Publicações**, Portugal, 2010/2011. Disponível em: <http://users.med.up.pt/ruifonte/PDFs/PDFs_arquivados_anos_anteriores/2010-2011/G2010-2011/2G05_Metabolismo_triacilgliceróis_e_etanol.pdf>. Acesso em: 13 abr. 2013

FREITAS, J. F. S. de. **Bafômetro: um modelo didático**. 2009. 57 f. Trabalho de conclusão de curso (curso técnico em saúde com habilitação em Laboratório de Bodiagnóstico em Saúde) – Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2009. Disponível em: <<http://www.acervo.epsjv.fiocruz.br/beb/Monografias%202009/2009-PDF/JESSICA-Rev.pdf>>. Acesso em 20 maio 2013.

FUKUSHIMA, A. R. et al. Aplicação de imunoenaios para análise de fármacos e drogas de abuso em sangue total, com finalidade forense. **Revista intertox de toxicologia, Risco Ambiental e Sociedade**, [S.l.], v. 2, n. 1, fev. 2009. Disponível em: <<http://www.intertox.com.br/documentos/v2n1/rev-v02-n01-03.pdf>>. Acesso em: 5 maio 2013.

GAULIER, J. M. et al. LSD in public hair in a fatality. **Forensic Science International**, France, v. 218, p. 25-27, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22019391>>. Acesso em: 25 maio 2013.

GJERDE, H. et al. Prevalence of alcohol and drugs among Norwegian motor vehicle drivers: a roadside survey. **Accident Analysis and Prevention**, Norway, v. 40, n. 5, p. 1765-1772, july 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18760106>>. Acesso em: 18 maio 2013.

GOULART, D. S. **Aplicações das técnicas de cromatografia no diagnóstico toxicológico**. 2012. 37 f. Tese (Doutorado em ciências animal) – Escola de veterinária e zootecnia, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2012. Disponível em: <http://ppgca.vet.ufg.br/uploads/67/original_Daniel_Goulart_1c.pdf?1349116580>. Acesso em 20 maio 2013.

GREEN, A. R. et al. The pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy"). **Pharmacological reviews**, UK, v. 55, n. 3, p. 463-508, jul. 2003.

GRUBB, D. et al. Breath alcohol analysis incorporating standardization to water vapour is as precise as blood alcohol analysis. **Forensic Science International**, Denmark, v. 216, p. 88-91, 2012. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0379073811004488>>. Acesso em: 15 maio 2013.

HAMPEL, G. **Determinação de anfetaminas em sangue e urina**. 2009. 94 f. Trabalho de conclusão de curso (Especialização em toxicologia Forense) – Centro Universitário Feevale, Instituto de ciências da Saúde, Novo Hamburgo, RS, 2009. Disponível em: <<http://ged.feevale.br/bibvirtual/monografia/MonografiaGabrieleHampel.pdf>>. Acesso em: 17 maio 2013.

HARRIS, D. C. **Análise Química Quantitativa**. 7. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2011.

HOLLAND, M. G. et al. Postmortem redistribution of Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC), 11-hydroxy-THC (11-OH-THC), and 11-nor-9-carboxy-THC (THCCOOH). **Forensic Science International**, United States, v. 212, july 2011. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0379073811003136>>. Acesso em: 6 mar. 2013.

HUESTIS, M.A.; SMITH, M. L. Modern analytical technologies for the detection of drug abuse and doping. **Drug discovery today: technologies**, USA, v. 3, n. 1, p. 49-57, 2006. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1740674906000059>>. Acesso em: 17 abr. 2013.

JARGERDEO, E. et al. A fast method for screening and/or quantitation of tetrahydrocannabinol and metabolites in urine by automated SPE/LC/MS/MS. **Analytical and bionalytical chemistry**, USA, v. 398, n. 1, p. 329-338, jun. 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20582401>>. Acesso em: 19 maio 2013.

JOHANSEN, S. S.; JENSEN, J. L. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry determination of LSD, ISO-LSD, and the main metabolite 2-oxo-3-hydroxy-LSD in forensic samples and application in a forensic case. **Journal of Chromatography B**, Dinamarca, v. 825, n. 1, p. 21-28, jan. 2005.

JORDÃO JÚNIOR, A. A. et al. Peroxidação lipídica e etanol: papel da glutathione reduzida e da vitamina E. **Revista da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto e do Hospital das Clínicas da FMRP**, Ribeirão Preto, v. 31, n. 3, p. 434-449, jul./set. 1998.

KADEHJIAN, L. J. Specimens for drugs-of-abuse testing. **Forensic Science and Medicine: Drugs of abuse: Body Fluid Testing**, Nova Jérsei, 2005. Disponível em: <http://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-1-59259-951-6_2#>. Acesso em: 2 maio 2013.

KALANT, H. The Pharmacology and toxicology of "ecstasy" (MDMA) and related drugs. **Canadian Medical Association Journal**, Toronto, v. 165, n. 7, p. 917-928, Oct. 2001.

KARCH, S. B. **Drug Abuse Handbook**. 2. ed. United States: CRC Press, 2006.

KESSLER, F. H. P. **Achados neuropsiquiátricos e neuroquímicos em dependentes de cocaína**. 2003. 161 f. Dissertação (Mestrado em ciências) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2005.

KIDWELL, L. A. et al. Comparison of daily urine, sweat, and skin swabs among cocaine users. **Forensic Science international**, USA, v. 133, p. 63-78, apr. 2003. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0379073803000513>>. Acesso em: 26 maio 2013.

KOVAR, K.; LAUDSZUN, M. Chemistry and reaction mechanisms of rapid tests for drugs of abuse and precursors chemicals. **Scientific and technical notes**, Federal Republic of Germany, v. 89, n. 6, p. 2-19, feb. 1989.

KUGELBERG, F. C.; JONES, A. W. Interpreting results of ethanol analysis in postmortem specimens: A review of the literature. **Forensic Science International**, Sweden, v. 165, p. 10-29, 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16782292>>. Acesso em 18 maio 2013.

LARINI, L. **Toxicologia**. 3. ed. São Paulo: Manole, 1997.

LEITE, M. C. **Cocaína e crack: dos fundamentos ao tratamento**. Porto Alegre: Artes Médicas Sul, 1999.

LIBONG, D.; BOUCHONNET, S. Collision-induced dissociations of trimethylsilylated lysergic acid diethylamide (LSD) in ion trap multiple stage mass spectrometry. **International Journal of mass Spectrometry**, France, v. 219, p. 615-624, 2002. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1387380602007467>>. Acesso em: 25 maio 2013.

LIMA, I. S. P. **Alterações neuroquímicas, comportamentais e histológicas promovidas pela cocaína isoladamente e em associação com imipramina, topiramato e pentoxifilina em ratos**. 2009. 162 f. Tese (Doutorado em ciências) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2009.

LIMA, E. C; SILVA, L .C. Cabelo como Matriz Analítica Alternativa para a determinação de drogas de abuso. **Universidade Federal do ABC**, São Paulo, 2007. Disponível em: <http://www.newslab.com.br/ed_anteriores/82/art01/art01.pdf>. Acesso em: 25 fev. 2013.

LIMBERGER, R. P. et al. Testes toxicológicos para aferição de substâncias psicoativas em condutores. **Observatório Brasileiro de Informações sobre Drogas**, Porto Alegre, RS, p. 40-45, 2010. Disponível em: <<http://www.obid.senad.gov.br/portais/OBID/biblioteca/documentos/Publicacoes/328033.pdf>>. Acesso em: 17 maio 2013.

LINCK, D. L.H. **Método Colorimétrico de identificação de drogas de abuso**. 2009. 57 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Curso de Toxicologia Forense) – Instituto de Ciências da Saúde, Centro Universitário Feevale, Novo Hamburgo, RS, 2009. Disponível em: <<http://ged.feevale.br/bibvirtual/Monografia/MonografiaDaianeLinck.pdf>>. Acesso em: 26 maio 2013.

LUFT, A.; MENDES, F. F.; TSA. Anestesia no paciente usuário de cocaína. **Revista brasileira de Anestesiologia**, Campinas, v.57, n.3, p. 2-6, maio/jun. 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0034-70942007000300009&script=sci_arttext>. Acesso em: 24 mar. 2013.

MARIN, A. V. F. **Verificação da janela de detecção de etilglicuronídeo urinário entre usuários crônicos e bebedores sociais de etanol por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas.** 2006. 115 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.

MERCOLINI, L. et al. Analysis of cocaine and two metabolites in dried blood spots by liquid chromatography with fluorescence detection: a novel test for cocaine and alcohol intake. **Journal of Chromatography A**, Itália, nov. 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20934184>>. Acesso em: 27 fev. 2013.

MOLNAR, A. et al. A rapid and sensitive method for the identification of delta-9-tetrahydrocannabinol in oral fluid by liquid chromatography–tandem mass spectrometry. **Forensic Science International**, Australia, v. 215, p. 92-96, mar. 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21367546>>. Acesso em: 6 mar. 2013.

MORAES, E. C. F.; SZNELWAR, R. B.; FERNICOLA, N. A. G. G. de. **Manual de toxicologia Analítica.** São Paulo: Rocca, 1991.

MOREAU, R. L. M.; SIQUEIRA, M. E. P. B. **Ciências Farmacêuticas: toxicologia analítica.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

MOREAU, R. L. M.; SIQUEIRA, M. E. P. B. **Ciências Farmacêuticas: Toxicologia Analítica.** 1. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

MORTON, J. Ecstasy: Pharmacology and neurotoxicity. **Current Opinion in Pharmacology**, Reino Unido, v. 5, n. 1, p. 79-86, feb. 2005. Disponível em: <<http://www.phar.cam.ac.uk/docs/papers/AJM/2005MortonEcstasyReview.pdf>>. Acesso em: 5 abr. 2013.

MUSSHOFF, F.; MADEA, B. New trends in hair analysis and scientific demands on validation and technical notes. **Forensic Science International**, Germany, v. 165, n. 2-3, p. 204-215, jan. 2007. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0379073806003227>>. Acesso em: 15 may 2013.

OGA, S. **Fundamentos de Toxicologia.** São Paulo: Atheneu, 1996.

O'NEAL, C. L.; CROUCH, D. J.; FATAH, A. A. Validation of twelve chemical spot tests for the detection of drugs of abuse. **Forensic Science International**, Gaithersburg, USA, v. 109, p. 189-201, 2000. Disponível em: <<http://bitnest.ca/Rhodium/pdf/forensic/drug.spot.test.validation.pdf>>. Acesso em: 13 maio 2013.

PAIS, T. A. **Drug profiling: O Caso da heroína.** 2011. 92 f. Dissertação (Mestrado em Química Forense) – Universidade de Coimbra, Coimbra, 2011.

PASCUAL, F.; TORRES, M.; CALAFAT, A. Monografia cocaína. **Plan Nacional sobre Drogas**, Espanha, v.13, n. 2, p. 5-247, feb. 2001. Disponível em: <<http://www.pnsd.msc.es/Categoria2/publica/pdf/cocaina.pdf>>. Acesso em: 24 mar. 2013.

PASSAGLI, M. **Toxicologia Forense: Teoria e Prática**. Campinas, SP: Millennium, 2007.

PASSAGLI, M. **Toxicologia Forense: Teoria e Prática**. 2 ed. Campinas, SP: Millennium, 2009.

PÉLISSIER, A.L. et al. Le cannabis: mise au point toxicocinétique et méthodologie du dépistage urinaire Thérapie (Therapie). **Sistema de Información Esencial em Terapêutica y Salud**, Paris, v. 52, p. 213-218, 1997. Disponível em: <<http://www.sietes.org/buscar/cita/33413>>. Acesso em: 29 maio 2013.

PIVETTA, L. A. **Efeitos tóxicos do etanol e sua relação com o estresse oxidativo**. 2005. 143 f. Dissertação (Ciências Biológicas – Bioquímica toxicológica) – Centro de Ciências Naturais e Exatas, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, 2005. Disponível em: <http://cascavel.cpd.ufsm.br/tede/tde_arquivos/3/TDE-2008-01-18T151531Z-1252/Publico/LUCINEIA%20PIVETTA.pdf>. Acesso em: 14 abr. 2013.

PULCHEIRO, G.; BICCA, C.; SILVA, F. A. **Álcool, outras drogas, informação: o que cada profissional precisa saber**. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2002.

RANG, H. P.; DALE, M. M. **Farmacologia**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1993.

RANG, H. P. et al. **Farmacologia**. 4. ed. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan, 2001.

RANGEL, R. Noções gerais sobre outras ciências forenses. **Faculdade de Medicina da Universidade do Porto**, 2003/2004. disponível em: <<http://medicina.med.up.pt/legal/NocoosGeraisCF.pdf>>. Acesso em: 19 abr. 2013.

RASMUSSEN, K. E.; KNUTSEN, P. Techniques for the detection and identification of amphetamines and amphetamine-like substances. **Bulletion on narcotics**, [S.l.], v. 37, n. 1, p. 95-112, jan./mar. 1985. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3904880>>. Acesso em: 30 maio 2013.

REGO, T. C. E. D. **Avaliação de um método de cromatografia em fase gasosa – head space e estudo da estabilidade do etanol em amostras de sangue**. 2008. 80 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Centro de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, RN, 2008. Disponível em: <<http://ftp.ufrn.br/pub/biblioteca/ext/bdtd/TeresaCEDR.pdf>>. Acesso em: 20 maio 2013.

RICCARDI, C. S. dos; COSTA, P. I. da; YAMANAKA, H. Imunossensor Amperométrico. **Química Nova**, Araraquara, SP, v. 25, n. 2, p. 316-320, 2002. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/qn/v25n2/10459.pdf>>. Acesso em: 5 maio 2013.

ROBBERS, J .E.; SPEEDIE, M. K.; TYLER, V. E. **Farmacognosia e farmacobiotecnologia**. São Paulo: Premier, 1997.

RODRIGUES, D. R.; **Estudo de espectroscopia de absorção na região do infravermelho**. Bauru, SP, 2012. Notas de aula.

SÃO PAULO (Estado). Instituto de Medicina Social e de Criminologia de São Paulo. Classificando as drogas. **InfoDrogas**, c1999-2003. Disponível em: <<http://www.imesc.sp.gov.br/infodrog.htm#1>>. Acesso em: 20 fev. 2013.

BRASÍLIA. Ministério da Justiça. Secretaria Nacional de Políticas sobre Drogas. **Senad**, 2011. Prevenção ao uso indevido de drogas. Disponível em: <http://www.uniad.org.br/desenvolvimento/imagens/stories/livros/livro_completoiv_oficial%20copia.pdf>. Acesso em: 17 fev. 2013.

SIDEL, M. M.; SOLALIENDRES, M. O. O princípio Químico do Bafômetro. **Portal de periódicos da UEMS**, Dourados, MS, 2012. Disponível em: <<http://periodicos.uems.br/novo/index.php/semex/article/viewFile/2666/1206>>. Acesso em: 20 maio 2013.

SILVA, J. M. da. **Desenvolvimento e validação de método para determinação de agrotóxicos em sedimento por cromatografia gasosa monodimensional e biimensional abrangente com micro detector por captura de elétrons**. 2009. 132 f. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2009. Disponível em: <<http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/24993/000747759.pdf?sequence=1>>. Acesso em: 30 maio 2013.

SILVA, D. G. E. **Estudo do desenvolvimento da bioativação metabólica no efeito hiponatrémico da 3,4-metilenodioximetanfetamina (“Ecstasy”)**. 2008. 146 f. Dissertação (Mestrado em controle de qualidade) – Faculdade de Farmácia, Universidade do Porto, Portugal, 2008. Disponível em: <<http://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/20824/2/DISSERTA%C3%83O.pdf>>. Acesso em: 5 abr. 2013.

SIQUEIRA, L. P.; FABRI, A. C. O. C.; FABRI, R. L. Aspectos gerais, farmacológicos e toxicológicos da cocaína e seus efeitos na gestação. **Revista Eletrônica de Farmácia**, Juiz de Fora, MG, v. 8, n. 2, p.75-87, maio 2011.

SKOOG, D. A. et al. **Fundamentos de Química Analítica**. 8. ed. Norte-americana. São Paulo: Cengage Learning, 2010.

SOUZA, L. R. P. de. **A química forense na detecção de drogas de abuso**. 2011. 15 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Pós-Graduação em Farmácia e Química Forense) – Universidade Católica de Goiás, Goiás, 2011.

SOUZA, J. P. I. de.; QUEIROZ, S. L.; NART, F. C. Uso de espectrometria de massas em medidas eletroquímicas – a técnica de DEMS. **Scientific Eletronic Library Online**, São Paulo, n. 3, maio/jun. 2000. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422000000300016&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt>. Acesso em: 21 abr. 2013.

TAGLIARO, F. et al. Hair analysis by using radioimmunoassay, high-performance liquid chromatography and capillary electrophoresis to investigate chronic exposure to heroin, cocaine and/or ecstasy in applicants for driving licence. **Forensic Science international**, Italy, v. 107, n. 1-3, p. 121-128, jan. 2010.

TALWAR, D.; WATSON, I. D.; STEWART, M. J. Routine analysis of amphetamine class drugs as their naphthaquinone derivatives in human urine by high-performance liquid chromatography. **Journal of chromatography. B, Biomedical sciences and applications**, UK, v. 735, n. 2, p. 229-241, 1999.

TSANACLIS, L. M.; WICKS, J. F. C.; CHASIN, A. A. M. da. Análises de drogas em cabelos e pêlos. **Revinter Revista Intertox de Toxicologia, Risco Ambiental e Sociedade**, São Paulo, v. 4, n. 1, p. 6-46, fev. 2011. Disponível em: <<http://www.intertox.com.br/documentos/v4n1/rev-v04-n01-01.pdf>>. Acesso em: 12 maio 2013.

VIEGAS JÚNIOR, C.; BOLZANI, V. S. da.; BARREIRO, E. J. Os produtos naturais e a química medicinal moderna. **Química Nova**, São Paulo, v. 29, n. 2, mar./abr. 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-40422006000200025&script=sci_arttext>. Acesso em: 19 abr. 2013.

WOOD, M. et al. Quantitative analysis of multiple illicit drugs in preserved oral fluid by solid-phase extraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry. **Forensic Science international**. UK, v. 150, n. 2-3, p. 227-238, jun. 2005.

ZANINI, A. C.; OGA, S. **Farmacologia aplicada**. 5. Ed. São Paulo: Atheneu, 1994.