

UNIVERSIDADE DO SAGRADO CORAÇÃO

JÉSSICA FERNANDA HERCULANO

**TRIAGEM TOXICOLÓGICA DE MEDICAMENTOS
POR ANÁLISE EM MICROPLACA (SPOT)**

BAURU
2015

JÉSSICA FERNANDA HERCULANO

**TRIAGEM TOXICOLÓGICA DE MEDICAMENTOS
POR ANÁLISE EM MICROPLACA (SPOT)**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Centro de Ciências da Saúde da Universidade do Sagrado Coração, como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharelado em Biomedicina, sob orientação do Prof. Me. Fernando Tozze Alves Neves.

BAURU
2015

Herculano, Jéssica Fernanda

H539t

Triagem toxicológica de medicamentos por análise em microplaca (SPOT) / Jéssica Fernanda Herculano. -- 2015.

33f. : il.

Orientador: Prof. Me. Fernando Tozze Alves Neves.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade do Sagrado Coração – Bauru – SP.

1. Microplaca. 2. Spot test. 3. Fenotiazínicos. 4. Antidepressivos Tricíclicos. 5. Barbitúricos. I. Neves, Fernando Tozze Alves. II. Título.

JÉSSICA FERNANDA HERCULANO

**TRIAGEM TOXICOLÓGICA DE MEDICAMENTOS
POR ANÁLISE EM MICROPLACA (SPOT)**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Centro de Ciências da Saúde, como parte do requisito para a obtenção do título de Bacharel em Biomedicina, sob orientação do Prof. Me. Fernando Tozze Alves Neves.

Banca Examinadora:

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

Prof. Dr. Alexandre Bechara
Universidade do Sagrado Coração

Farm. Esp Lilian Melo
Universidade do Sagrado Coração

Bauru, 03 de Dezembro de 2015.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus que me permitiu terminar esse curso e por tudo o que aconteceu durante estes quatro anos como universitária, mas que em todos os momentos é o maior mestre que alguém pode conhecer.

Aos meus pais que tanto lutaram para que eu pudesse dar continuidade neste curso desde o começo, que tanto se esforçaram e que considero heróis, exemplo imenso de força e determinação onde me deram apoio e incentivo nas horas mais difíceis tanto de desânimo quanto de cansaço.

Agradeço a disponibilidade do meu orientador Fernando Tozze Alves Neves pelo suporte no pouco tempo que lhe coube, pela paciência, correções e incentivos.

E por fim, agradeço as minhas amigas Aline Barbizan, Maria Karolina Manganelli, Ana Gabrielli Pellegatti, Bruna Martins e Milena Mayumi Yamatsuka que tiveram muita paciência e dedicação em colaborar e me aturar durante todo o processo do TCC.

RESUMO

Os medicamentos representam uma das classes mais importantes de substâncias registradas anualmente no Centro de Controle de Intoxicações (CCI). Dentre todas as classes de medicamentos as de maior relevância clínica são os antidepressivos, antipsicóticos e anticonvulsivantes. Tais classes apresentam um alto poder para promover intoxicações, sendo que, nos laboratórios de urgência, diversos tipos de recursos analíticos devem estar disponíveis para auxiliar nas investigações toxicológicas e auxiliar no diagnóstico clínico. Entretanto, o tipo e os parâmetros do método analítico a serem utilizados devem ser conhecidos, de forma a garantir a confiabilidade do laudo toxicológico. Sendo assim, este trabalho teve como objetivo comparar os parâmetros analíticos das metodologias de testes qualitativos de identificação de fármacos através de microplaca ou "spot test". Para a realização dos ensaios imediatos foi utilizada uma concentração (10 mg) dos fármacos antipsicóticos fenotiazínicos (clorpromazina, levomepromazina, flufenazina), antidepressivos tricíclicos (amitriptilina e clomipramina) e anticonvulsivantes barbitúricos (fenobarbital) quanto aos aspectos de sensibilidade e especificidade com os reativos cromatogênicos DRAGENDORFF, FORREST e FPN. A partir dos resultados obtidos, foi possível verificar todos os reativos cromatogênicos apresentaram formação de coloração positiva para pelo menos um fármaco de cada classe, exceto para a classe dos barbitúricos, em específico o fenobarbital. Desta forma concluímos que os reativos de FORREST e FPN apresentaram maior especificidade para os compostos fenotiazínicos, enquanto que o reativo de DRAGENDORFF apresentou reação positiva tanto para fármacos fenotiazínicos como para antidepressivos tricíclicos, embora as tonalidades da colorações obtidas foram muito próximas, o que dificulta uma identificação adequada.

Palavras-chave: Microplaca. Spot Test. Fenotiazínicos. Antidepressivos Tricíclicos. Barbitúricos. Reativos Cromatogênicos

ABSTRACT

Drugs represent one of the most important classes of substances registered annually in the Poison Control Centre. Among all the most clinically relevant drug classes are antidepressants, antipsychotics and anticonvulsants. These classes have a high power to promote poisoning, and, in emergency laboratories, various types of analytical capabilities should be available to assist in toxicological investigations and assist in clinical diagnosis. However, the type and parameters of the analytical method to be used must be known in order to ensure the reliability of toxicology report. Thus, this study aimed to compare the analytical parameters of qualitative testing methodologies drugs identification through microplate or spot test. To achieve the immediate testing a concentration was used (10 mg) of phenothiazine antipsychotic drugs (chlorpromazine, levomepromazine, fluphenazine), tricyclic antidepressants (amitriptyline and clomipramine) and barbiturates anticonvulsants (phenobarbital) and the sensitivity and specificity aspects with reactive chromogenic DRAGENDORFF, FORREST and FPN. From the results obtained, we found all reactive chromogenic showed positive staining of training for at least one drug in each class, except for the class of barbiturates in particular phenobarbital. Thus we conclude that the reactive FORREST and FPN had higher specificity for the phenothiazine compounds, while the reactive DRAGENDORFF showed positive reaction to both phenothiazine drugs such as for tricyclic antidepressants, though the shades of the obtained blots were very close, hindering the proper identification.

Keywords: Microplate . Spot Test. Phenothiazines . Tricyclic antidepressants . Barbiturates . reactive chromogenic

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Estrutura Química Da AMITRIPTILINA.....	11
Figura 2 - Estrutura Química Da CLOMIPRAMINA.....	12
Figura 3 - Estrutura Química Do FENOBARBITAL.	13
Figura 4 – Fórmula Estrutural Da CLORPROMAZINA.	15
Figura 5 – Fórmula Estrutural Da FLUFENAZINA.	15
Figura 6 - Fórmula Estrutural Da LEVOMEPRIMAZINA.	16
Figura 7 - Microplacas Identificadas Com Seus Respective Medicamentos..	21
Figura 8 – Reagentes Utilizados.....	21
Figura 9 - Procedimento Analítico Para O Microtest.	22
Figura 10 - Resultado Qualitativo Do Microteste Com A Adição Do Reativo DRAGENDORFF Para Os Fármacos Antipsicóticos Fenotiazínicos.	23
Figura 11 - Resultado Qualitativo Do Microteste Com A Adição Do Reativo DRAGENDORFF Para Os Fármacos Antidepressivos Tricíclicos.....	24
Figura 12 - Resultado Qualitativo Do Microteste Com A Adição Do Reativo DRAGENDORFF Para Os Fármacos Barbitúricos.	24
Figura 13– Resultado Qualitativo Do Microteste Com A Adição Do Reativo FPN Para Os Fármacos Antipsicóticos Fenotiazínicos.....	25
Figura 14 - Resultado Qualitativo Do Microteste Com A Adição Do Reativo FPN Para Os Fármacos Antidepressivos Tricíclicos.	26
Figura 15 - Resultado Qualitativo Do Microteste Com A Adição Do Reativo FPN Para O Fármaco Barbitúrico.	26
Figura 16 - Resultado Qualitativo Do Microteste Com A Adição Do Reativo FORREST Para O Fármaco Barbitúrico	27
Figura 17 - Resultado Qualitativo Do Microteste Com A Adição Do Reativo FORREST Para Os Fármacos Antidepressivos Tricíclicos.	28
Figura 18 - Resultado Qualitativo Do Microteste Com A Adição Do Reativo FORREST Para Os Fármacos Antidepressivos Tricíclicos.....	28

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	8
2 DESENVOLVIMENTO	9
2.1 INTOXICAÇÕES POR MEDICAMENTOS	9
2.2 INTOXICAÇÕES POR ANTIDEPRESSIVOS.....	10
2.3 INTOXICAÇÕES POR ANTICONVULSIVANTES.....	12
2.4 INTOXICAÇÕES POR ANTIPSICÓTICOS	13
2.5 TOXICOLOGIA ANALÍTICA	16
2.5.1 Análises toxicológicas e sua importância na prática clínica	16
2.5.2 Análises por placa de toque	18
3 OBJETIVO	19
3.1 OBJETIVO GERAL.....	19
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	19
4 MATERIAL E MÉTODO.....	20
4.1 MATERIAL	20
4.2 MÉTODO.....	20
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	23
6 CONCLUSÃO	30
REFERÊNCIAS.....	31

1 INTRODUÇÃO

A toxicologia é uma ciência que tem como principal função o estudo de efeitos nocivos de compostos químicos à saúde. As áreas da toxicologia são cosméticos, medicamentos, análises Clínicas, Analítica e Experimental.

Dentro da toxicologia, existem também as análises forenses que são utilizadas para fins judiciais, onde auxiliam na procura de substâncias tóxicas que alteram o funcionamento do organismo.

Os medicamentos são produtos farmacêuticos que tem como função o tratamento, cura e obtenção de diagnóstico, mas muitas vezes são as causas de óbitos devido a forma errônea de seu consumo, como por exemplo, a automedicação que ainda existe no Brasil e no mundo. A prática de estocar medicamentos, “farmacinha caseira” que muitas pessoas têm em suas casas são um alto índice de intoxicação devido à falta de conhecimento e despreocupação em ler a bula contida com o medicamento.

O SINITOX (Sistema Nacional de Informações Toxicofarmacológicas) aponta que entre os anos de 1986 e 2006, foram registrados no Brasil 1.220.987 casos de intoxicação com um total de 7.597 óbitos registrados.

Deste modo, proposta do trabalho foi realizar uma avaliação do “spot-test” para determinação de fármacos.

Até hoje não se sabe ao certo quem foi o primeiro a utilizar um spot test para tais fins. Segundo Fritz Feigl, a primeira publicação foi em 1834, quando F. Runge usou um papel de filtro contendo imobilizado iodeto de potássio e amido para detectar cloreto livre. Em 1859, Schiff empregou papel de filtro impregnado com carbonato de prata para revelar ácido úrico na urina. Uma gota da amostra produz uma mancha marrom de prata livre. Este aparece como a mais antiga descrição de um spot test, devido a grande sensibilidade desta reação. Na literatura há vários procedimentos utilizando spot test como, por exemplo, determinação de ácido acetilsalicílico, metildopa, hidroclorotiazida, dipirona e urotropina em produtos farmacêuticos (CORDIOLI, Aristide V.; SHANSIS, Flavio M. 2005).

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 INTOXICAÇÕES POR MEDICAMENTOS

Estatísticas do Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (Sinitox) da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) revelam que os medicamentos respondem por 27% das intoxicações no Brasil (SINITOX, 2002).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS)(2012), 29% dos óbitos ocorridos no Brasil são provocados por intoxicação medicamentosa, principalmente relacionada a automedicação. Barros (1995) ainda ressalta que pelo menos 35% dos medicamentos adquiridos no Brasil é feito através de automedicação.

MOTA et al. (2002) ressaltam que no período de 1996 a 2005 as classes de medicamentos mais presentes nos casos de intoxicações foram os anticonvulsivantes, sedativos, antiparkinsonianos e psicotrópicos.

O Medicamento representa o principal agente tóxico responsável pelas intoxicações em seres humanos no Brasil, ocupando o primeiro lugar nas estatísticas do Sinitox desde 1994. Os benzodiazepínicos, antigripais, antidepressivos, anti-inflamatórios são as classes de medicamentos que mais causam intoxicações. Em relação à circunstância da intoxicação (44% como tentativas de suicídio e 40% como acidentes, sendo que as crianças menores de cinco anos – 33% e adultos de 20 a 29 anos – 19% constituíram as faixas etárias mais acometidas pelas intoxicações por medicamentos (Bortoletto, M. E. e Bochner, R. 1999).

Segundo a “Revista Brasileira de toxicologia” 14.^a edição, ano 2001, foram publicados trabalhos sobre intoxicações de medicamentos e consultando vários Centros de controle de intoxicações, apontaram os analgésicos como a dipirona, os salicilatos e o paracetamol, como responsáveis por mais de 10% do total de casos ocorridos nas principais cidades brasileiras. Mostrou também que nas crianças de 1 a 4 anos são frequentes os acidentes com anti-inflamatórios não esteroides (AINES), incluindo principalmente o Ácido acetilsalicílico (AAS) e nos adultos é grande a incidência de tentativa por suicídio por medicamentos psicotrópicos e até mesmo pela linha dos

medicamentos de venda livre como dipirona, muito frequente no sexo feminino. (RANG, 1997).

2.2 INTOXICAÇÕES POR ANTIDEPRESSIVOS

Os antidepressivos têm como funções a melhoria da qualidade de vida, a diminuição do transtorno de humor e aumento de alguns neurotransmissores responsáveis pelos sintomas emocionais, principalmente a serotonina, dopamina e noradrenalina. O antidepressivo tricíclico (ADT) é um exemplo de medicamento que aumenta a noradrenalina e a serotonina na fenda sináptica.

Um grave problema também em relação a altas doses é a intoxicação, que começam a dar seus primeiros sinais quando a ingestão ultrapassa 500mg/dia, mas a dose letal é classificada quando varia entre 1.800 e 2.500mg/dia, onde acaba resultando em problemas de arritmias cardíacas, hipotensão severa e convulsões levando a óbito.

No entanto, a intoxicação por antidepressivos tricíclicos é frequente e potencialmente grave. Representa a principal causa de morte por intoxicação medicamentosa no EUA e no Brasil, situa-se entre os três primeiros grupos de medicamentos que levam a intoxicação aguda (muito relacionada à tentativa de suicídio) (FILHO, TAVARES, OLIVEIRA, 2001).

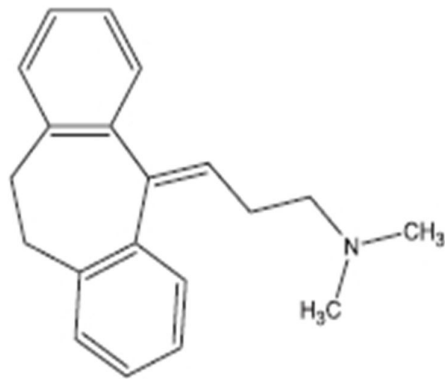
Todos os antidepressivos tricíclicos são disponíveis para administração oral, em concentrações variadas. Os mais comumente utilizados no Brasil são: imipramina (Imipra ®, Tofranil ®), amitriptilina (Tryptanol ®, Limbitrol ®), nortriptilina (Pamelor ®) e clomipramina (Anafranil ®)(FILHO, TAVARES, OLIVEIRA, 2001).

BALLONE (2005) diz que enquanto os efeitos terapêuticos exigem um período de latência, o mesmo não acontece com os efeitos colaterais (oftalmológicos, gastrintestinais, cardiovasculares, problemas urinários e dificuldades sexuais e ainda alterações no sistema nervoso central). Estes aparecem imediatamente após a ingestão da droga e são responsáveis pelo grande número de pacientes que abandonam o tratamento antes dos resultados desejados.

Além dos ADT, outras classes de medicamentos antidepressivos são utilizadas na terapêutica como os Inibidores da Monoaminoxidase (IMAO) e os Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRS). Os IMAO atuam bloqueando a enzima monoamina oxidase do sistema nervoso, promovendo assim um aumento do tempo de vida útil do neurotransmissor na fenda sináptica, ocasionando assim um aumento da concentração destes neurotransmissores. Por ser muito tóxico, não é tão utilizado com frequência, sendo mais indicado nos casos de pacientes refratários, principalmente devido aos seus efeitos colaterais. (BALLONE, 2005)

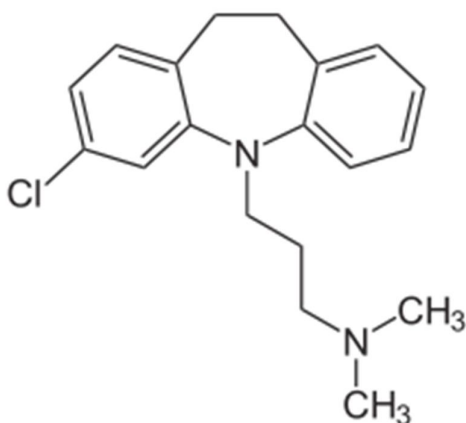
Os ISRS, por sua vez, são capazes de inibirem a recaptação pré-sináptica de serotonina, e deste modo aumentam a disponibilidade da serotonina na fenda sináptica. Tal classe apresenta um perfil de efeitos colaterais mais bem tolerado por muitos pacientes, e são mais seguros e de baixa toxicidade, o que favorece seu uso por pacientes idosos. (DEMÉTRIO, MINOTOGAWA, ROCCO, 2006).

Figura 1 - Estrutura química da AMITRIPTILINA



Fonte: Passagli (2013)

Figura 2 - Estrutura química da CLOMIPRAMINA



Fonte: Passagli (2013)

2.3 INTOXICAÇÕES POR ANTICONVULSIVANTES

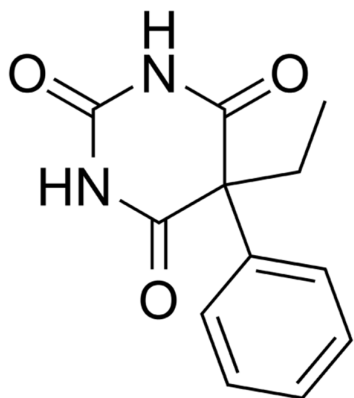
Os anticonvulsivantes são um grupo de diversos agentes frequentemente prescritos na prática clínica, cujos efeitos adversos e secundários a overdose são variados, sistêmicos e inespecíficos. (FILHO; CAMPOLINA, DIAS; 2001).

De acordo com seu mecanismo de ação farmacológica podemos dividi-los em três grupos:

- Seletivos ou não sedativos, agem alterando o fluxo de íons (especialmente o sódio) transmembrana – neste grupo incluem-se as fenitoínas, outras hidantoínas e a carbamazepina;
- Não seletivos ou sedativos, agem principalmente alterando o GABA pós-sináptico – fenobarbitais, outros barbituratos e diazepínicos;
- Agentes cujo mecanismo de ação ainda não foi completamente elucidado, como a etosuximida e trimetadiona (FILHO; CAMPOLINA, DIAS; 2001).

O fenobarbital, a primidona, a carbamazepina e a fenitoína são fármacos anticonvulsivantes efetivos na profilaxia de crises generalizadas tônico-clônicas e crises parciais feita com a administração oral (MOREAU; SIQUEIRA, 2008).

Figura 3 - Estrutura Química do FENOBARBITAL.



Fonte: Passagli, 2013

2.4 INTOXICAÇÕES POR ANTIPSICÓTICOS

Os antipsicóticos, também conhecidos como neurolépticos, foram utilizados como drogas sedativas e pré-anestésicas, sendo que seu primeiro uso foi registrado na década de 30. Tal fato representa um dos mais importantes avanços na história da Psicofarmacologia e Psiquiatria. Na década de 50 passaram a ser usados para o tratamento de doenças mentais, e a partir daí, suas principais indicações foram: esquizofrenia, distúrbios bipolares, outras psicoses, síndrome de Tourette (hiperatividade, movimentos involuntários, surtos de agressividade, gemidos e vocalizações obscenas) (MORAES; OLIVEIRA, 2010).

As drogas neurolépticas podem ser divididas de acordo com a sua estrutura química nas seguintes classes: derivados fenotiazínicos, derivados tioxantênicos, butirofenonas e difenil-butilaminas, e agentes antipsicóticos diversos (KOROLKOVAS; BURCKHALTER, 1988).

Segundo Rang, Dale e Ritter (2001) as principais categorias farmacológicas são: antipsicóticos típicos (clorpromazina, haloperidol, flufenazina, flupentixol, clopentixol) e antipsicóticos atípicos (clozapina, risperidona, sulpirida, olanzapina). A distinção entre os grupos “típicos” e “atípicos” não está claramente definida, mas baseia-se na incidência de efeitos colaterais extrapiramidais (menor no grupo atípico), na sua eficácia no grupo de pacientes resistentes ao tratamento e na sua eficácia contra os sintomas negativos.

Um levantamento da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aponta que a maior parte (44%) dos 143 tipos de medicamentos de venda controlada no país serve para tratar transtornos mentais e comportamentais. Os antipsicóticos, indicados principalmente para esquizofrenias e transtornos bipolar e maníaco-depressivo, respondem por 16,1% do total (FINEBERG; CRAIG, 2008).

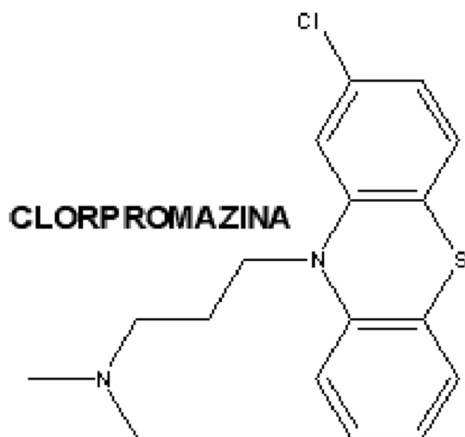
Segundo um levantamento realizado pelo Centro de Controle de Intoxicações de São Paulo (CCISP) no período de 1998 a 2003, foram registrados 318 ocorrências de intoxicação e/ou exposição aos fármacos clorpromazina, 14 à flufenazina, 253 à levomepromazina e 435 à prometazina, apresentando maior frequência em adultos (OGA; CAMARGO; BATISTUZZO, 2008).

Os neurolépticos são considerados drogas seguras, mesmo quando acontece o envenenamento acidental ou proposital. A morte geralmente ocorre por complicações secundárias. O estreitamento da consciência, confusão mental e desorientação, reflexos profundos exaltados, agitação, delírio e insuficiência renal são os sinais e sintomas de uma possível superdosagem (LARINI, 1997).

Em grande parte dos casos de intoxicações por tentativa de suicídio, os pacientes atendidos apresentam um quadro de polimedicação, classes mais utilizadas que nestes casos são os antipsicóticos, ansiolíticos, antidepressivos e anticonvulsivantes. (ANDRADE FILHO; CAMPOLINA; DIAS, 2001).

A Clorpromazina, segundo KOROLKOVAS E BURCKHALTER (1988) é o fenotiazínico de referência (figura 2), e pode ser utilizado como cloridrato ou como base livre. É usado principalmente para melhorar o comportamento agressivo de pacientes com psicose e para controlar a ansiedade e tensão, tudo isso devido às suas propriedades sedativas.

Figura 4 – Fórmula estrutural da CLORPROMAZINA.

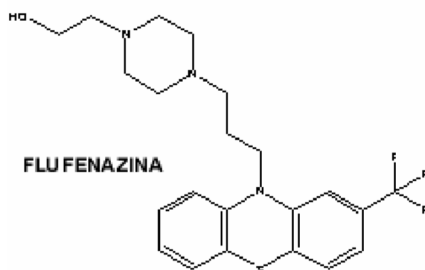


Fonte: Passagli (2013)

Segundo BALLONE (2008), a flufenazina (figura 5) melhora os estados psicóticos por bloqueio dos receptores pós-sinápticos dopaminérgicos mesolímbicos no cérebro. Também produz um bloqueio alfa-adrenérgico e deprime a liberação de hormônios hipotalâmicos e hipofisários. Entretanto, o bloqueio dos receptores dopaminérgicos aumenta a liberação de prolactina da hipófise. Tem fraco efeito antiemético, antimuscarínico e sedativo, e forte efeito extrapiramidal. É metabolizada no fígado e excretada por via renal.

Quando em luz forte apresenta instabilidade, mas ao ar a temperatura ambiente é estável, insolúvel em água, mas facilmente solúvel em solventes orgânicos comuns. Em relação às fenotiazinas é a mais potente, 2mg de seu cloridrato correspondem a 100mg de clorpromazina. Para sua obtenção faz-se reagir a 2-trifluormetil-10-(3-cloropropil)-fenotiazina (I), intermediário na síntese de vários fenotiazínicos, com a N-(β-hidroxi-etil) piperazina (II). (KOROLKOVAS e BURCKHALTER, 1988)

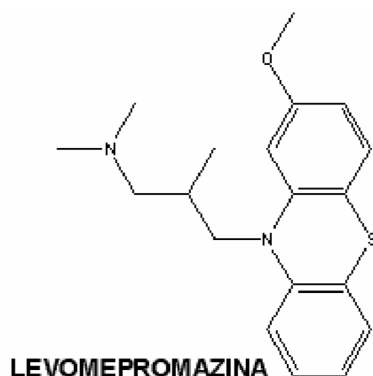
Figura 5 – Fórmula estrutural da flufenazina..



Fonte: Passagli, 2013

A Levomepromazina (Figura 4) é um antipsicótico de baixa potência, tem estrutura semelhante à prometazina. Mesmo tendo um marcante efeito sedativo, é utilizada também como medicação pré-analgésica. Não é comercializada nos EUA, mas no Japão, países da Europa e Brasil são prescritas com frequência. Foi utilizada inicialmente na psiquiatria para tratar pacientes com intolerância à clorpromazina, mas já apresentou melhores resultados que todos os outros antipsicóticos convencionais para o caso da Esquizofrenia Refratária. Seu metabolismo de primeira passagem é intenso, sendo eliminada apenas 1% da droga não modificada pela urina. Aproximadamente 10% são na forma de sulfóxido, metabólito que carece de atividade antipsicótica. Os 90% que restam são eliminados sob forma de pelo menos 10 metabólitos polares com local de hidroxilação incerto (FROTA, 2003).

Figura 6 - Fórmula estrutural da levomepromazina.



Fonte: Passagli (2013)

2.5 TOXICOLOGIA ANALÍTICA

2.5.1 Análises toxicológicas e sua importância na prática clínica

As análises toxicológicas têm como função a identificação e quantificação de certos compostos e seus metabólitos no organismo humano. Cada análise tem uma finalidade diferente, sendo que, sabendo tal finalidade seja mais fácil a identificação do composto e a técnica de pesquisa a ser realizada. As áreas mais empregadas são: análise toxicológica forense,

análises toxicológicas de urgência e controle de dopagem, entre outras. (MOREAU;SIQUEIRA 2008).

As análises forenses têm como principal finalidade ser empregada para fins judiciais, na qual seu objetivo é direcionado a detecção de alguns agentes caso haja morte ou tentativa de suicídio, crime ambiental, doping, exposições a xenobióticos acima do limite específico imposto pela lei, entre outros (MOREAU E SIQUEIRA 2008).

Análises toxicológicas de urgência são aquelas que precisam de pouco tempo para ser realizadas (4 às 24h), ou seja, no caso de uma intoxicação aguda é necessário um tratamento imediato. São úteis também a identificação do composto e o diferencial é que pode usar outros compostos que atuam como protetores ou antídotos, como por exemplo, na intoxicação por paracetamol, cuja indicação é de *N*-acetilcisteína como antídoto. (MOREAU; SIQUEIRA, 2011)

Segundo GANDOLFI; ANDRADE (2006), grande parte dos atendimentos de urgência e emergência é ocasionada por intoxicações agudas, as quais são responsáveis por internações em terapia intensiva devido ao uso e abuso de medicamentos e drogas ilícitas.

Nos casos de suspeita de superdosagem de fármacos considerados desconhecidos, ou quando as informações relativas à intoxicação não são suficientes para permitir ao médico um diagnóstico preciso e seguro, as análises toxicológicas apresentam um papel importante de forma a auxiliar na decisão sobre um diagnóstico clínico mais definitivo e conseqüentemente o tratamento adequado à intoxicação. (MOREAU, 2011).

Normalmente em situações de urgência, o delineamento dos procedimentos laboratoriais é realizado por meio da realização de técnicas sequenciais de identificação, confirmação e quantificação de compostos químicos. Dentre estes métodos, temos que os ensaios rápidos de identificação de compostos químicos por reações colorimétricas, que auxiliam inicialmente o direcionamento do pensamento analítico (MOREIRA; CALDAS, 2001).

Os métodos colorimétricos representam uma técnica de rápida execução e com sensibilidade e especificidade variável de acordo com as características dos compostos químicos em análise (MOREAU; SIQUEIRA, 2010).

Para a realização dos métodos colorimétricos de triagem de compostos químicos, são utilizados reagentes químicos. Por definição, reagentes químicos podem ser considerados como qualquer produto que altera o modo ou a natureza da substância em exame dando lugar a formação de novos produtos de propriedades estáticas facilmente perceptíveis. Tais métodos podem ser desenvolvidos tanto em tubos de ensaio como em placas de toque ou placas escavadas. (MOREAU; SIQUEIRA, 2010).

2.5.2 Análises por placa de toque

Um grande número de substâncias quando em contato direto com certos tipos de reagentes químicos podem reagir e formar cores distintas. Tal fato pode ser considerado como uma forma de direcionamento qualitativo em testes de triagem rápida na análise toxicológica de materiais desconhecidos. Segundo Passagali et al. (2008) o reativo de Erlich pode ser utilizado em placas de toque para a identificação de dietilamida do ácido lisérgico (LSD), a qual deverá apresentar uma coloração violeta no caso de positividade.

Em diversas circunstâncias essas reações químicas colorimétricas com determinados reagentes são usadas apenas para a verificação de um único composto, mas também de uma classe química. Neste caso temos a denominação de “Testes Gerais de Análise”, os quais são usados como guia preliminar de acordo com a natureza da substância que se deseja identificar. Entretanto, dependendo do tipo de reagente químico colorimétrico utilizado, podemos verificar uma maior especificidade quanto a formação de coloração para determinados tipos de compostos que sejam da mesma classe química. (MOREIRA; CALDAS, 2001).

As reações de microanálise em placa de toque, ou placas escavadas ou ainda “Spot test” representam juntamente com o teste em papéis de filtro, em lâminas metálicas ou em tubos de ensaio, ensaios qualitativos preliminares de direcionamento inicial de uma análise toxicológica (MORAES; SZNELWAR; FERNICOLA, 1991).

3 OBJETIVO

3.1 OBJETIVO GERAL

- Avaliar os parâmetros analíticos de padronização de técnica de identificação de fármacos na reação de microanálise (Spot test)

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a especificidade dos reativos cromatogênicos na técnica de identificação de fármacos fenotiazínicos, antidepressivos tricíclicos e barbitúricos na reação de microanálise (Spot test)
- Comparar os resultados do teste de especificidade e determinar as possíveis reações cruzadas

4 MATERIAL E MÉTODO

4.1 MATERIAL

Para a realização dos testes qualitativos de identificação de fármacos foram utilizados os seguintes materiais:

- Placa de toque (spot test) ou placa de porcelana escavada
- Espátula de metal
- Conta gotas
- Bastão de vidro

Os reativos utilizados nos testes qualitativos de identificação de fármacos foram:

- Reativo de FORREST
- Reativo de DRAGENDORFF
- Reativo de FPN

As classes de fármacos utilizados para a realização dos testes qualitativos de identificação foram:

- Antidepressivos (amitriptilina, clomipramina)
- Antipsicóticos (Clorpromazina, flufenazina, levomepromazina)
- Anticonvulsivantes (fenobarbital)

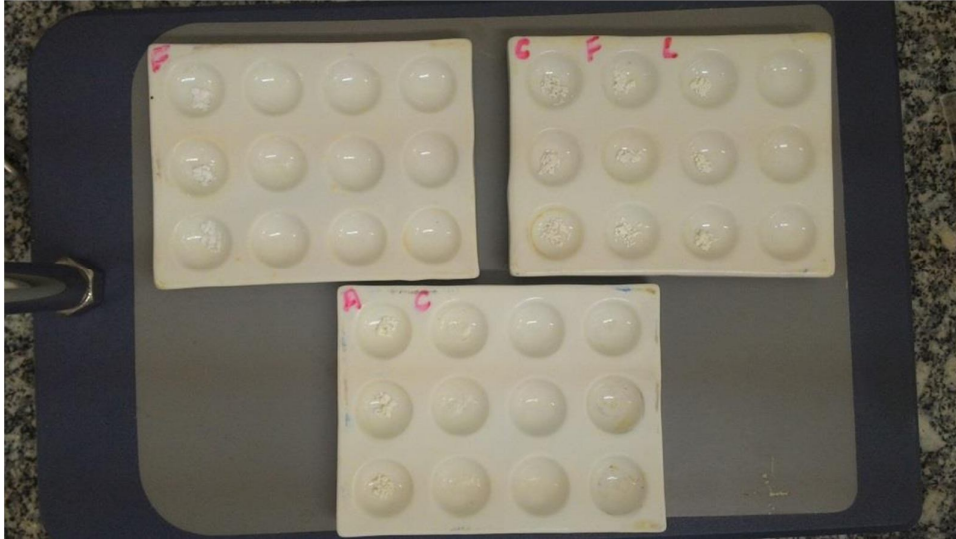
4.2 MÉTODO

Para a realização dos testes qualitativos de identificação de fármacos em placa de toque (spot) foi realizada uma adaptação do teste descrito por Moreira; Caldas (2001). Para tanto foram pesados aproximadamente 10mg de cada fármaco e colocados nos respectivos poços escavados.

O “spot test” aplica-se a reações químicas sensíveis e seletivas em que a principal característica é a manipulação de pequenos volumes da substância desconhecida e do(s) reagente(s). Caso o resultado da reação entre o(s) reagente(s) e a substância desconhecida seja positivo, o produto formado pode ser identificado a olho nu, seja por modificação de cor ou por formação de precipitado. Este método é aplicável tanto para compostos inorgânicos como

orgânicos e, em geral, são procedimentos extremamente simples, rápidos e de baixo custo.

Figura 7 - Microplacas identificadas com seus respectivos medicamentos.

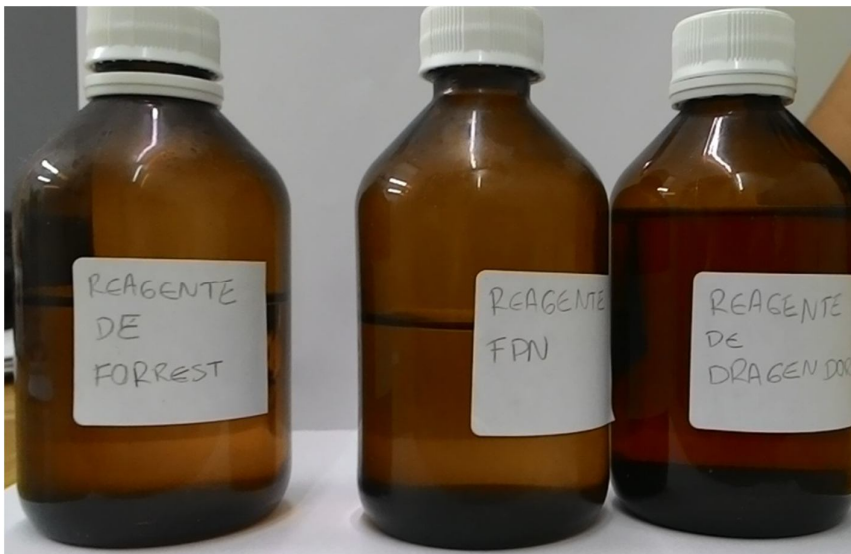


Fonte: elaborado pela autora.

Legenda: F- Fenobarbital; C- Clorpromazina; F- Flufenazina; L- Levomepromazina; A- Amitriptilina; C - Clomipramina

Após a transferência dos materiais, foram adicionadas 4 gotas dos reativos cromatogênicos em cada um dos poços escavados.

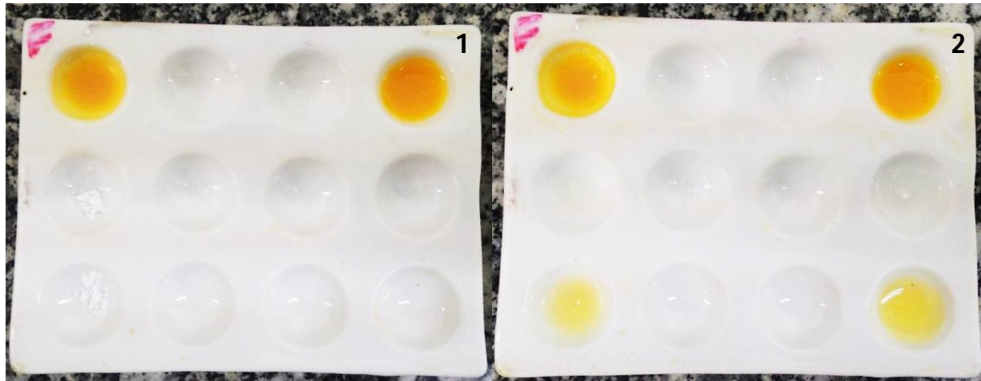
Figura 8 - Reagentes utilizados



Fonte: elaborado pela autora.

Com auxílio do bastão de vidro, a mistura foi homogeneizada e observada à formação de cor. Após todos os poços terem formado as colorações respectivas, foi avaliado a especificidade dos reativos cromatogênicos em relação à cor obtida e a tonalidade da mesma (Figura 9)

Figura 9 - Procedimento analítico para o microtest.



Fonte: elaborado pela autora.

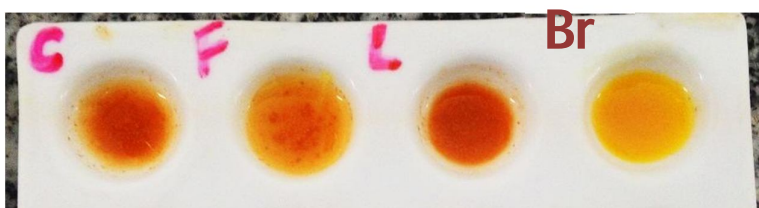
Legenda: F – Fenobarbital. 1 – início do teste / 2 – término do teste

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 REATIVO CROMATOGÊNICO DRAGENDORFF

Na avaliação dos compostos antipsicóticos fenotiazínicos foi possível verificar que após a aplicação do reativo cromatogênico DRAGENDORFF (Figura 10), os fármacos clorpromazina e levomepromazina apresentaram formação de coloração alaranjada de tonalidade diferente do branco de reativo, apresentando um bom perfil para a identificação. O fármaco flufenazina apresentou a formação de uma coloração menos intensa, a qual é possível ser confundida com o branco de reativo.

Figura 10 - Resultado qualitativo do Microteste com a adição do reativo DRAGENDORFF para os fármacos antipsicóticos fenotiazínicos.



Fonte: elaborado pela autora.

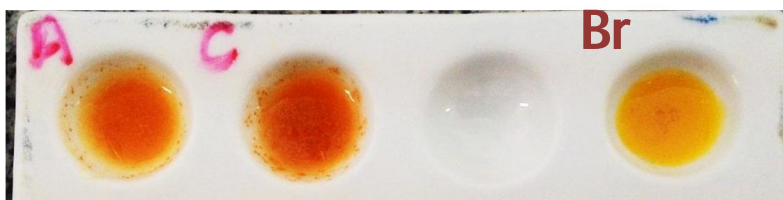
Legenda:- C – Clorpromazina; F- Flufenazina; L – Levomepromazina; Br – Branco de reativos

OLIVEIRA (2012) descreveu a formação de coloração alaranjada após utilização do Reativo de DRAGENDORFF para os fármacos levomepromazina, prometazina, flufenazina e clorpromazina com valores de sensibilidade variando entre 0,05 mg/mL e 1,0 mg/mL, em testes de triagem toxicológica em tubos de ensaio utilizando amostra de urina.

Resultados semelhantes foram verificados por PENITENTE (2013) na avaliação da sensibilidade do Reativo de DRAGENDORFF frente aos compostos fenotiazínicos com formação de coloração alaranjada nas concentrações de 1,0 e 0,1 mg/mL em testes de triagem toxicológica em tubos de ensaio utilizando amostra de urina.

Na avaliação dos compostos antidepressivos tricíclicos foi possível verificar após a aplicação do reativo cromatogênico DRAGENDORFF (Figura 11), os fármacos amitriptilina e clomipramina apresentaram formação de coloração alaranjada de tonalidade diferente do branco de reativo, apresentando um bom perfil para a identificação.

Figura 11 - Resultado qualitativo do Microteste com a adição do reativo DRAGENDORFF para os fármacos antidepressivos tricíclicos



Fonte: elaborado pela autora.

Legenda:- A – Amitriptilina; C – Clomipramina; Br – Branco de reativos

BUOSI; SAMPY (2013) identificaram em testes de triagem toxicológica em tubos de ensaio utilizando amostra de urina contendo fármacos antidepressivos tricíclicos, a formação de coloração característica para a positividade com o reativo cromatogênico de DRAGENDORFF para os fármacos clomipramina e imipramina, com variações de concentração entre 0,1 e 10 mg/L.

Na avaliação do composto barbitúrico foi possível verificar após a aplicação do reativo cromatogênico DRAGENDORFF, o fármaco fenobarbital apresentou a formação de uma coloração menos intensa, a qual é possível de ser confundida com o branco de reativo (Figura 12).

Figura 12 - Resultado qualitativo do Microteste com a adição do reativo DRAGENDORFF para os fármacos barbitúricos.



Fonte: elaborado pela autora.

Legenda: F – Fenobarbital; Br – Branco de reativos

Segundo WAGNER; BLADT (2001), a aplicação do reativo cromatogênico DRAGENDORFF com o composto barbitúrico, promove a revelação de compostos heterocíclicos nitrogenados e alcalóides. Este reativo reage com compostos que contêm nitrogênio em sua estrutura, podendo apresentar a formação de coloração laranja, vermelho-alaranjado ou vermelho, sendo muito utilizado na detecção geral de aminas orgânicas. (MOREIRA, CALDAS, 2001).

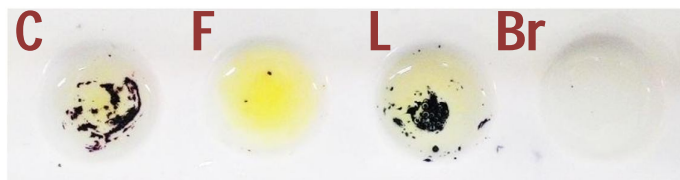
Embora o reativo cromatogênico de DRAGENDORFF apresente adequada sensibilidade para os fármacos testados, não apresenta seletividade,

pois é considerado um reativo de aplicação geral de identificação de fármacos. Sendo assim, utilizado inicialmente para a detecção geral de compostos contendo aminas orgânicas.

5.2 REATIVO CROMATOGÊNICO FPN

Na avaliação dos compostos antipsicóticos fenotiazínicos foi possível verificar que após a aplicação do reativo cromatogênico FPN (Figura 13), todos os fármacos apresentaram formação de coloração de tonalidade diferente do branco de reativo, apresentando um bom perfil para a identificação. O fármaco flufenazina em especial apresentou a formação de uma coloração amarela intensa, enquanto que os fármacos clorpromazina e levomepromazina apresentaram formação de coloração roxa, embora a solubilidade do composto no reativo prejudicasse a visualização do resultado.

Figura 13– Resultado qualitativo do Microteste com a adição do reativo FPN para os fármacos antipsicóticos fenotiazínicos

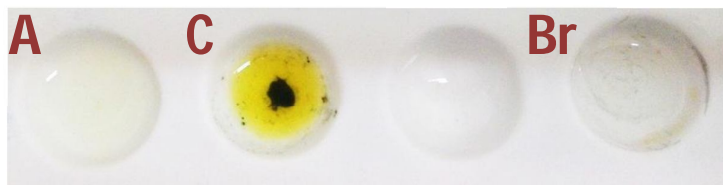


Fonte: elaborado pela autora.

Legenda:- C – Clorpromazina; F- Flufenazina; L – Levomepromazina; Br – Branco de reativos

Na avaliação dos compostos antidepressivos tricíclicos foi possível verificar após a aplicação do reativo cromatogênico FPN (Figura 14), o fármaco clomipramina apresentou formação de coloração amarela de tonalidade diferente do branco de reativo, apresentando um bom perfil para a identificação, enquanto o fármaco amitriptilina não apresentou mudança na coloração.

Figura 14 - Resultado qualitativo do Microteste com a adição do reativo FPN para os fármacos antidepressivos tricíclicos.



Fonte: elaborado pela autora.

Legenda:- A – Amitriptilina; C – Clomipramina; Br – Branco de reativos

Na avaliação do composto barbitúrico foi possível verificar após a aplicação do reativo cromatogênico FPN (Figura 15), que o fármaco fenobarbital não apresentou coloração de tonalidade diferente do branco de reativo, não sendo possível a diferenciação e identificação do composto.

Figura 15 - Resultado qualitativo do Microteste com a adição do reativo FPN para o fármaco barbitúrico.



Fonte: elaborado pela autora.

Legenda:- F – Fenobarbital; Br – Branco de reativos

Segundo OLIVEIRA (2012) o Reativo de FPN apresentou reação de positividade para os fármacos clorpromazina e levomepromazina com formação de coloração vermelha e roxa, respectivamente, nas concentrações de 0,5 e 1,0 mg/mL. Já PENITENTE (2013) encontrou o mesmo perfil de positividade para os fármacos clorpromazina nas concentrações de 1,0 e 0,1 mg/mL e para levomepromazina nas concentrações de 1,0 e 0,1 e 0,01 mg/mL.

BUOSI; SAMPY (2013) descreveram que o reativo cromatogênico FPN não apresentou formação de coloração positiva para nenhum dos fármacos antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, clomipramina e imipramina) testados nas diferentes concentrações (0,1, 1,0 e 10 mg/L)

Assim como o reativo de DRAGENDORFF, o FPN é utilizado em testes de triagem toxicológica para a detecção de bases nitrogenadas, sendo assim também considerado um reativo de testes gerais, embora apresente maior seletividade frente aos fármacos fenotiazínicos devido as diferentes tonalidades de coloração formada.

5.3 REATIVO CROMATOGÊNICO FORREST

Na avaliação do composto fenotiazínicos foi possível verificar após a aplicação do reativo cromatogênico FORREST (Figura 16), que todos os fármacos testados apresentaram formação de coloração de tonalidades diferentes entre si e do branco de reativo, sendo possível a diferenciação e identificação dos compostos.

Figura 16 - Resultado qualitativo do Microteste com a adição do reativo FORREST para o fármaco barbitúrico



Fonte: elaborado pela autora.

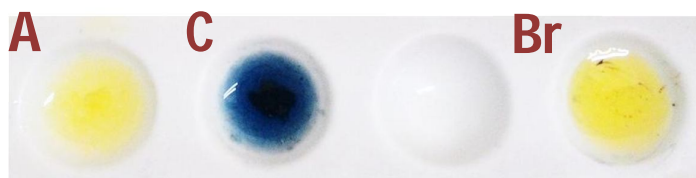
Legenda:- C – Clorpromazina; F- Flufenazina; L – Levomepromazina; Br – Branco de reativos

OLIVEIRA (2012) na avaliação da sensibilidade do Reativo de FORREST em testes de triagem toxicológica em tubos de ensaio utilizando amostra de urina, verificou que somente os fármacos clorpromazina e prometazina formaram coloração vermelha e alaranjada na concentração de 1,0 mg/mL. Entretanto, PENITENTE (2013) descreveu resultados diferentes na avaliação do mesmo reativo frente aos compostos clorpromazina e levomepromazina com diferenciação na coloração formada em todas as concentrações testadas (0,01, 0,1 e 1 mg/mL).

De acordo com Neves (2003), há modificação de cor quando adicionado o reativo de FORREST ao fármaco levomepromazina nas concentrações de 0,05 mg/mL, 0,5 e 1,0 mg/mL, enquanto que, para os fármacos clorpromazina e prometazina a melhor identificação ocorre nas concentração de 1,0 mg/mL. Este reativo também apresenta reação positiva com formação de coloração vermelha para furosemida e laranja para anfepramona (AZEREDO et al., 2004).

Na avaliação do compostos antidepressivos tricíclicos foi possível verificar após a aplicação do reativo cromatogênico FORREST (Figura 17), que apenas o fármaco clomipramina apresentou formação de coloração de tonalidade diferentes entre do branco de reativo, enquanto o fármaco amitriptilina apresentou coloração semelhante ao branco de reativo.

Figura 17 - Resultado qualitativo do Microteste com a adição do reativo FORREST para os fármacos antidepressivos tricíclicos.



Fonte: elaborado pela autora.

Legenda:- A – Amitriptilina; C – Clomipramina; Br – Branco de reativos

Buosi; Sampy (2013) descreveram que o reativo cromatogênico FORREST não apresentou formação de coloração positiva para nenhum dos fármacos antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, clomipramina e imipramina) testados nas diferentes concentrações (0,1, 1,0 e 10 mg/L).

Na análise da sensibilidade do Reativo de FORREST, segundo Oliveira (2012), a reação ocorreu de forma muito rápida (aproximadamente 2 segundos nas concentrações), o que pode prejudicar a sua aplicação na rotina diária de um laboratório de análises toxicológicas. A mesma situação foi verificada em nosso trabalho na aplicação deste reativo nos fármacos na placa escavada.

Na avaliação do composto barbitúrico foi possível verificar após a aplicação do reativo cromatogênico FORREST (Figura 18), não houve formação de coloração de tonalidade diferente entre o branco de reativo.

Figura 18 - Resultado qualitativo do Microteste com a adição do reativo FORREST para os fármacos antidepressivos tricíclicos



Fonte: elaborado pela autora.

Legenda:- F – Fenobarbital; Br – Branco de reativos

Todos os reativos cromatogênicos apresentaram formação de coloração positiva para pelo menos um fármaco de cada classe, exceto para a classe dos barbitúricos, em específico o fenobarbital (Tabela 1).

Reativos/Fármacos	Clor	Fluf	Levo	Amit	Clomi	Feno
DRAGENDORFF	+	-	+	+	+	-
FPN	+	+	+	-	+	-
FORREST	+	+	+	-	+	-

Tabela 1- Resultado qualitativo do Microteste com a adição dos reativos cromatogênicos de acordo com os diferentes fármacos testados

Resultado qualitativo do Microteste com a adição dos reativos cromatogênicos de acordo com os diferentes fármacos testados

Fonte: elaborado pela autora.

Legenda:- Clor – Clorpromazina; Fluf- Flufenazina; Levo – Levomepromazina; Amit – Amitriptilina; Clomi – Clomipramina; Feno – Fenobarbital; + = positivo; - = negativo

6 CONCLUSÃO

Desta forma concluímos que os reativos de FORREST e FPN apresentaram maior especificidade para os compostos fenotiazínicos, enquanto que o reativo de DRAGENDORFF apresentou reação positiva tanto para fármacos fenotiazínicos como para antidepressivos tricíclicos, embora as tonalidades das colorações obtidas fossem muito próximas, o que dificulta uma identificação adequada.

A análise de microteste em placa escavada ou Spot representa uma importante ferramenta analítica nos laboratórios de urgência na área de triagem toxicológica, podendo ser utilizada em Prontos Socorros, locais afastados de CEATOX, onde possa ter uma orientação menos qualificada e com urgência, sendo de grande utilidade para a população e de estudo para os profissionais para a avaliação de compostos mais eficientes como. Para tanto a existência de uma diversidade de reativos cromatogênicos facilita o direcionamento do resultado analítico devido às variações quanto à especificidade de cada composto químico.

REFERÊNCIAS

- ANDRADE FILHO, A.; CAMPOLINA, D.; DIAS, M. B. **Toxicologia na prática clínica**. 2 reimp. Belo Horizonte: Folium, 2001.
- AZEREDO, F. S.; GUIMARÃES, R. I.; PAULA, J. R.; CUNHA, L. C. Validação de técnica analítica em cromatografia em camada delgada comparativa para a identificação de fármacos anorexígenos sintéticos em fitoterápicos. **Revista Eletrônica de Farmácia**. Goiás, v. 1, p.17-24, nov., 2004.
- BIBLIOMED. **Capítulo 24 - efeitos colaterais tóxicos dos medicamentos psicotrópicos e seu manejo**. Disponível em: <<http://www.bibliomed.com.br/bibliomed/bmbooks/psiquiat/livro1/cap/cap24.htm>>. Acesso em: 27 out. 2015.
- BORTOLETTO, M. É; BOCHNER, R. Impacto dos Medicamentos nas Intoxicações Humanas no Brasil. **Cad. Saúde Pública**, RJ, v. 15, n. 4, p. 859-869, out-dez, 1999.
- BUOSY, A. B.; SAMPY, B. M. **Avaliação de compostos antidepressivos tricíclicos em amostra de urina por métodos de triagem toxicológica**. 2013. 36 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Universidade Sagrado Coração, Bauru, 2013.
- CORDIOLI, Aristide V.; SHANSIS, Flavio M. **Farmacoterapia dos transtornos do espectro do humor bipolar - diretrizes e algoritmo**. Psicofármacos: consulta rápida. Porto Alegre. Artmed, 2005. Disponível em <http://www.scielo.br>. Acesso em 27 out. 2015.
- DEMÉTRIO, F. N.; MINATOGAWA, T. M.; ROCCO, P. T. P. . A Psicofarmacologia dos Transtornos Depressivos. In: Teng, Chei-Tung e Demetrio, Frederico Navas. *Psicofarmacologia aplicada: manejo prático dos transtornos mentais* São Paulo: Editora Atheneu, 2006.
- DIARIO DE BIOLOGIA. **Como os antidepressivos agem no organismo?**. Disponível em: <<http://diariodebiologia.com/2014/07/como-os-antidepressivos-agem-no-organismo/>>. Acesso em: 20 out. 2015.
- EHOW BRASIL. **Que medicamentos são considerados inibidores da maoo?**. Disponível em: <http://www.ehow.com.br/medicamentos-considerados-inibidores-maoo-sobre_64878/>. Acesso em: 27 out. 2015.
- FILHO, A. A.; TAVARES, C. A.; OLIVEIRA, H. A. C. **Antidepressivos Tricíclicos**. In.: FILHO, A. A.; CAMPOLINA, D.; DIAS, M. B. *Toxicologia na prática clínica*. Belo Horizonte: Folium, 2001. p. 67-72
- FINEBERG, N.; CRAIG, K. **Pharmacological Treatment of Obsessive-compulsive Disorders**. J. Psychopharmacol. Jan., 2008.

FROTA, L. H. **Cinquenta anos de medicamentos antipsicóticos em psiquiatria. 1 ed. Eletrônica.** Rio de Janeiro: 2003. 486 pp

FUNDAÇÃO CIMAS. **Automedicação: 29% dos óbitos no Brasil são provocados por intoxicação medicamentosa.** Disponível em: <http://www.fundacaocimas.com/detalhes_artigos/58>. Acesso em: 10 ago. 2015.

GAZETA ONLINE. **Intoxicação por medicamentos é causa de até 35% dos atendimentos do toxcen.** Disponível em: <http://gazetaonline.globo.com/_conteudo/2012/03/vida_saudavel/noticias/1137606-intoxicacao-por-medicamentos-e-causa-de-ate-35-dos-atendimentos-do-toxcen.html>. Acesso em: 30 out. 2015.

GANDOLFI, E.; ANDRADE, M. G. G. **Eventos toxicológicos relacionados a medicamentos no Estado de São Paulo.** Rev. Saúde Pública. v. 40, n. 6, p. 1056-1064, 2006.

KOROLKOVAS, A.; BURCKHALTER, J. H. **Química Farmacêutica.** São Paulo: Guanabara- Koogan, 1988. p.455-463

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

MEDICINA NET. **Flufenan.** Disponível em: <<http://www.medicinanet.com.br/bula/2566/flufenan.htm>>. Acesso em: 03 dez. 2015.

MEDICOS POR LA SEGURIDAD VIAL. **Medicamentos antidepressivos e sua influência na condução.** Disponível em: <<https://www.medicosporlaseguridadvial.com/pt-pt/questoes-clinicas/psicofarmacos-pt/psicofarmacos-medicamentos-antidepressivos-e-sua-influencia-na-conducao/>>. Acesso em: 27 out. 2015.

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

MORAIS, R. M. O.; OLIVEIRA I. R. **Antipsicóticos.** In.: SILVA, P. Farmacologia. 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. p.313-328.

MOREAU, R. L. **Fármacos: triagem em urina por Cromatografia em Camada Delgada (CCD).** In.: MOREAU, R. L. M.; SIQUEIRA, M. E. P. B. **Toxicologia Analítica.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. p. 254-260.

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

MOREAU, R. L. M. **Fármacos: triagem em urina por cromatografia em camada delgada (CCD).** In.: MOREAU, R. L. M.; SIQUEIRA, E. P. B. **Toxicologia analítica.** 1 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. p. 254-260.

MOREAU, R. L. M.; SIQUEIRA, E. P. B. **Toxicologia analítica**. 1 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011

MOREIRA, A. H.; CALDAS, L. Q. **Intoxicações agudas**. Bases do Diagnóstico Clínico-Laboratorial de Urgência. Rio de Janeiro: Revinter, 2001.

NEVES, F. T. A. et al. **Avaliação do ensaio imediato para a pesquisa de compostos fenotiazínicos na urina utilizando o reagente de Forrest modificado**. In: XIII CONGRESSO BRASILEIRO DE TOXICOLOGIA, v. 16, n. 1, sup. I, ago 2003. p. 122.

OGA, S. CAMARGO, M. M. A.; BASTITUZZO, J. A. O. **Fundamentos de Toxicologia**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2008.

OLIVEIRA, E. F. **Avaliação comparativa dos métodos de detecção de fluídos biológicos contendo fenotiazínicos**. 2012. 44 f. (Graduação em Farmácia) – Universidade Sagrado Coração, Bauru, 2012.

PASSAGLI, M. - **Toxicologia forense – Teoria e prática**. 4ª Ed. Rio de Janeiro: Millennium, 2013

PENITENTI, M. A. **Avaliação comparativa dos métodos de Detecção de fluídos biológicos contendo fenotiazínicos**. 2013. (Graduação em Química) – Universidade do Sagrado Coração, Bauru, 2013.

PORTAL ANVISA. **Antidepressivos no transtorno**. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/e7487b8044ae520a95f7b56b0d9f14d3/antidepressivos+no+transtorno.pdf?mod=ajperes>>. Acesso em: 27 out. 2015.

PORTAL EDUCAÇÃO. **Intoxicação por medicamentos**. Disponível em: <<http://www.portaleducacao.com.br/educacao/artigos/521/intoxicacao-por-medicamentos#ixzz3khqeaahj>>. Acesso em: 31 out. 2015.

PSICOLOGADO. **Antidepressivos**. Disponível em: <<http://psicologado.com/psicopatologia/psiquiatria/antidepressivos>>. Acesso em: 27 out. 2015.

PSIQUIATRIA MED. **Tranqüilizantes, ansiolíticos, hipnóticos, benzodiazepínicos**. Disponível em: <<http://www.psiquiatria.med.br/remedio-psiquiatrico/tranquilizantes-ansioliticos-hipnoticos-benzodiazepinicos.htm>>. Acesso em: 20 out. 2015.

PSIQWEB. **Antipsicóticos ou neurolépticos**. Disponível em: <<http://www.psiqweb.med.br/site/?area=no/lernoticia&idnoticia=213>>. Acesso em: 20 out. 2015.

PSYCHIATRY ONLINE BRASIL. **Uso racional de antidepressivos** .

Disponível em: <<http://www.polbr.med.br/ano12/art0612.php>>. Acesso em: 27 out. 2015.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M. **Farmacologia**. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.

SINITOX/CICT/FIOCRUZ. **Envenenamento Doméstico**. Setembro, 2001 (folder). Centro de Informação Toxicológica do Rio Grande do Sul. Intoxicação Infantil. Porto Alegre, RS, s/d. (folder).

SIQUEIRA, Moreau E. **Toxicologia analítica**: ciências farmacêuticas. Edição. [S.L.]: Guanabara Koogan, 2008.

UNIFESP - CENTRO BRASILEIRO DE INFORMAÇÕES SOBRE DROGAS PSICOTRÓPICAS. **Ansiolíticos ou tranquilizantes**. Disponível em: <http://www2.unifesp.br/dpsicobio/cebrid/quest_drogas/ansioliticos.htm>. Acesso em: 20 out. 2015.

WAGNER, H; BLADT, S. **Plant drug analysis**: a thin layer chromatography atlas. 2 ed. Berlim: Springer, 2001.

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422007000200040