



UNIVERSIDADE FEDERAL DO SUL E SUDESTE DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
FACULDADE DE QUÍMICA
CURSO DE LICENCIATURA EM QUÍMICA

CAROLYNE ALECRIM DE OLIVEIRA

**Abordagem sobre a aplicação da cromatografia gasosa e
cromatografia líquida de alta eficiência na determinação de drogas
utilizando o cabelo como matriz biológica**

Marabá – PA

Abril – 2023

CAROLYNE ALECRIM DE OLIVEIRA

**Abordagem sobre a aplicação da cromatografia gasosa e
cromatografia líquida de alta eficiência na determinação de drogas
utilizando o cabelo como matriz biológica**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado à Faculdade de Química, do Instituto de Ciências Exatas, da Universidade Federal do Sul e Sudeste do Pará – UNIFESSPA, como parte dos requisitos necessários para obtenção do grau de Licenciado Pleno em Química.

ORIENTADOR

Prof. Dr. Sebastião da Cruz Silva

Marabá – PA

Abril – 2023

CAROLYNE ALECRIM DE OLIVEIRA

**Abordagem sobre a aplicação da cromatografia gasosa e
cromatografia líquida de alta eficiência na determinação de drogas
utilizando o cabelo como matriz biológica**

FOLHA DE AVALIAÇÃO

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Sebastião da Cruz Silva (Orientador)
Universidade Federal do Sul e Sudeste do Pará – UNIFESSPA

Prof^a. Dr^a. Marilene Nunes Oliveira (Examinadora)
Universidade Federal do Sul e Sudeste do Pará – UNIFESSPA

Prof. Dr. Ulisses Brigatto Albino (Examinador)
Universidade Federal do Sul e Sudeste do Pará – UNIFESSPA

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha família que sempre me apoiou e esteve presente quando precisei. Agradeço a UNIFESSPA e todos que contribuem com a universidade. Aos meus professores e colegas da universidade, que me ensinaram muito nesses anos de graduação. Agradeço especialmente ao meu orientador Sebastião da Cruz Silva e minha amiga e parceira nesses anos de graduação, Lanniele Drika, que se fez presente quando precisei. Agradeço por fim, a mim mesma, por não ter desistido de lutar.

“Os buracos negros não são tão negros quanto parecem. Eles não são as prisões eternas que pensávamos. As coisas conseguem escapar, e possivelmente para outro universo. Então, se você se sentir dentro de um buraco negro, não desista – há uma saída.”

- Stephen Hawking

RESUMO

As drogas de abuso se caracterizam como depressores do sistema nervoso central, e os efeitos dessas substâncias são altamente nocivos para o usuário assim como para as pessoas que convivem com quem faz o uso destas. É visto na literatura que as drogas de abuso estão conectadas com o aumento da criminalidade, principalmente entre os jovens, e o uso das mesmas vem aumentando com o passar dos anos, principalmente as drogas sintéticas, o que torna difícil a detecção das mesmas, pelas análises de rotinas, utilizadas para tal finalidade. No entanto, com o desenvolvimento de técnicas instrumentais de alta sensibilidade, tais como Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massas e Cromatografia Líquida de Alta Eficiência, é possível detectar tais drogas. Com estas técnicas analíticas é possível detectar as mais diversas drogas em diferentes matrizes biológicas, dentre as quais tem-se o cabelo. A utilização do cabelo como matriz alternativa para análises toxicológicas revelou ser de extrema importância, visto que possui uma larga janela de detecção. Neste trabalho é feita uma breve revisão bibliográfica acerca da GC e HPLC na determinação de drogas de abuso utilizando o cabelo como matriz biológica.

Palavras-chave: cromatografia gasosa, cromatografia líquida, drogas de abuso, análise toxicológica, cabelo.

ABSTRACT

Drugs of abuse are characterized as central nervous system depressants, and the effects of these substances are highly harmful to the user as well as to the people who live with those who make use of these. It is seen in the literature that drugs of abuse are connected with the increase in crime, especially among young people, and their use has been increasing over the years, especially the synthetic drugs, which makes it difficult to detect them by routine analysis, used for such a purpose. However, with the development of instrumental techniques of high sensitivity, such as Gas Chromatography coupled to Mass Spectrometry and High Performance Liquid Chromatography, it is possible to detect them. With these analytical techniques it is possible to detect the most diverse drugs in different biological matrices, among which there is hair. The use of hair as an alternative matrix for toxicological analysis proved to be extremely important, since it has a wide drug detection window. In this work, a brief literature review is made about GC and HPLC in the determination of drugs of abuse using hair as biological matrix.

Keywords: gas chromatography, liquid chromatography, drugs of abuse, toxicological analysis, h

Lista de figuras

Figura 1. Estrutura química da cocaína.

Figura 2. Folhas e flores da *Erythroxylum coca*.

Figura 3. Produtos de biotransformação, pirólise e transesterificação da cocaína.

Figura 4. Estrutura química dos principais adulterantes da cocaína.

Figura 5. *Cannabis sativa* L.

Figura 6. Estrutura dos quatro canabinóides mais representativos da *Cannabis sativa* L.

Figura 7. Biotransformação do THC.

Figura 8. *Papaver somniferum*.

Figura 9. Estruturas químicas da anfetamina e derivados.

Figura 10. Principais matrizes biológicas e períodos de detecção.

Figura 11. Esquema representativo das camadas e estruturas que compõem os fios do cabelo. (A) Seção transversal de um fio de cabelo revelando sua composição e (B) Seção transversal de um fio de cabelo com ênfase na medula e seus componentes.

Figura 12. Esquema simplificado do equipamento GC-MS

Figura 13. Registro típico de separação de substâncias por CLAE variando a concentração de metanol e ácido acético.

Figura 14. Número de publicações por ano sobre análise de drogas de abuso por cromatografia gasosa na base de dados PubMed

Figura 15. Número de publicações por ano sobre análise de drogas de abuso por cromatografia líquida de alta eficiência na base de dados PubMed

Figura 16. Número de publicações por ano sobre análise de drogas de abuso por cromatografia gasosa na base de dados Science Direct

Figura 17. Número de publicações por ano sobre análise de drogas de abuso por cromatografia líquida de alta eficiência na base de dados Science Direct

Figura 18. Mapa do mercado mundial de HPLC

Figura 19. Número de publicações por ano sobre análise de drogas de abuso em cabelo na base de dados PubMed

Figura 20. Número de publicações por ano sobre análise de drogas de abuso em cabelo na base de dados Science Direct.

Lista de tabelas

Tabela 1. Classificação de algumas drogas derivadas do ópio e suas estruturas químicas.

Tabela 2. Estrutura da β -PEA e possíveis substituições na sua estrutura.

Tabela 3. Principais drogas que podem ser detectadas utilizando o cabelo como matriz de análise

Tabela 4. Resultados da pesquisa realizada no Science Direct e PubMed e SciELO.

Tabela 5. Estudos selecionados em potencial, de acordo com título, autor, objetivos, base de dados, periódico e ano de publicação.

Tabela 6. Condições do sistema cromatográfico.

Tabela 7. Prós e contras de cada tipo de espectrometria de massa para testes de drogas de abuso.

Lista de abreviações e siglas

SNC – Sistema Nervoso Central

LSD – Dietilamida do ácido lisérgico

OMS – Organização Mundial da Saúde

COC - Cocaína

g/mol – Gramas por mol

pKb – Constante de dissociação da base

°C – Graus Celsius

BE - Benzoilecgonina

EME – Éster metilecgonina

NCOC - Norcocaína

CE - Cocaetileno

pH – Potencial hidrogeniônico

pKa - Constante de acidez

XB - Xenobiótico

β -PEA - β -fenetilamina

CBN - Canabinol

CBD - Canabidiol

THC - Tetrahydrocanabinol

Δ 9-THC - Δ -9-tetra-hidrocanabinol

Δ 8-THC - Δ -8-tetra-hidrocanabinol

6-MAM - 6-monoacetilmorfina

MDMA – 3,4-metilenodioximetanfetamina (ecstasy)

MDA - Metilenodioxianfetamina

MDEA - 3,4 metilenodioxo-N-etilamfetamina

AEME – Anidroecgonina metil éster

ng/mL – nanogramas por mililitro

GC/MS – Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas

CLAE – Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

µm – Micrômetro

MS - Espectrometria de massas

CAGR - Taxa de crescimento anual composta

Sumário

1. INTRODUÇÃO	7
2. OBJETIVOS.....	8
3. REFERENCIAL TEÓRICO.....	10
3.1 Drogas de abuso	10
3.3 Principais drogas de abuso	11
3.3.1 Cocaína	11
3.3.2 <i>Cannabis sativa</i> L	14
3.3.3 Opioides	16
3.3.4 Anfetaminas	19
3.2 Química Forense	20
3.4. Matrizes biológicas	21
3.4.1 Cabelo	22
3.6 Métodos para análise.....	25
3.8 Fundamentos da cromatografia	25
3.8.1 Cromatografia Gasosa.....	27
3.8.2 Cromatografia Líquida de Alta Eficiência	28
4. METODOLOGIA	30
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	31
6. CONCLUSÃO	6
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	

1. INTRODUÇÃO

Desde a pré-história o ser humano vem fazendo uso de substâncias psicoativas para diversos fins como festivos, terapêutico, religioso, místico entre outros. Ao longo da história, a droga não parou de progredir, assim como o homem, assumindo diversas características, desta forma tornando-se um grave problema que conflita e alarma a sociedade (MOURA, 2017)

O abuso de álcool, maconha, cocaína e outras drogas, continuam sendo um dos grandes problemas de saúde pública, social e econômica. A auto administração dessas drogas tem se constituído como uma forma das pessoas buscarem efeitos prazerosos, mas também está associada a grandes danos para a sociedade. Pesquisas mostram que pessoas dependentes de substâncias químicas como o álcool, maconha e cocaína, são mais suscetíveis à prática de crimes (SOUSA, 2011).

O termo “Drogas de Abuso” é comumente associado ao uso indiscriminado (abusivo) de substâncias tanto lícitas (álcool, tabaco) quanto ilícitas (cocaína, maconha, ecstasy e dietilamida do ácido lisérgico - LSD) que provocam dependência. Drogas de abuso são definidas pela farmacopeia como qualquer substância, tomada através de qualquer forma de administração, que altera o humor, o nível de percepção ou o funcionamento do Sistema Nervoso Central (SNC), incluindo medicamentos, álcool e solventes. (SOUZA, 2014).

As drogas também se tornam prejudiciais ao meio ambiente. De acordo com o Relatório Mundial sobre drogas do ano de 2022, os mercados de drogas ilícitas podem ter impactos locais, comunitários ou individuais sobre o meio ambiente. As principais descobertas apontam que a emissão de carbono do cultivo de *cannabis* interna (cultivada em locais fechados) é em média 16 a 100 vezes maior que a do cultivo de *cannabis* externa (de locais abertos) e que a emissão de 1 quilo de cocaína é 30 vezes maior que a das amêndoas de cacau. Outros impactos ambientais apontam para o desmatamento substancial associado ao cultivo ilegal da coca, resíduos gerados durante a fabricação de drogas sintéticas que podem ser 5-30 vezes o volume do produto final, e o despejo de resíduos que podem afetar diretamente o solo, a água e o ar, assim como organismos, animais e a cadeia alimentar indiretamente.

A análise toxicológica para evidenciar o uso de drogas de abuso pode ser realizada em diversas amostras biológicas, como sangue, urina, suor, cabelo, saliva entre outras (GOMES, 2013).

Além disso, o cabelo é uma matriz biológica que pode fornecer informações mais precisas sobre o histórico de uso de drogas em comparação com outras matrizes biológicas, como urina ou sangue. Isso ocorre porque o cabelo cresce continuamente, permitindo a coleta de amostras de diferentes períodos de tempo e, assim, fornecendo uma linha do tempo mais completa do uso de drogas. Em resumo, o uso do cabelo como matriz alternativa para detecção de drogas apresenta várias vantagens em relação a outras matrizes biológicas, tornando-se uma ferramenta útil na identificação do uso passado de drogas em diversas áreas, incluindo processos judiciais e admissionais.

Em química forense, análises de drogas de abuso ganham cada vez mais espaço no meio científico e pericial. Grande parte das drogas de abuso causam efeitos no sistema nervoso central, alteram o estado de consciência e acarretam modificações emocionais, perturbações de humor, pensamento e comportamento, que resultam em um possível aumento da criminalidade na sociedade. Em vista disso, têm-se a necessidade de estudar técnicas analíticas, que identifiquem e detectem drogas de abuso e que, de maneira confiável, produzam provas materiais para auxiliar o sistema jurídico brasileiro na minimização desse problema social (CUNHA, 2015).

Existem diversas técnicas analíticas que podem ser utilizadas para identificar e detectar drogas de abuso, entre elas estão a Cromatografia em fase gasosa (CG) e cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE). Estas são técnicas de separação que permitem separar as diferentes substâncias presentes em uma amostra biológica com base em suas propriedades químicas. Em seguida, os componentes são identificados por espectrometria de massa (EM), uma técnica que permite a identificação precisa das substâncias com base na sua massa molecular.

Cada técnica possui suas próprias vantagens e limitações, e a escolha da técnica mais apropriada depende das características da amostra e do tipo de droga a ser detectado. Com o auxílio dessas técnicas analíticas, é possível produzir provas materiais confiáveis para auxiliar o sistema jurídico brasileiro na minimização do problema social das drogas de abuso.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Apresentar um comparativo entre a Cromatografia Líquida de Alta Eficiência e Cromatografia Gasosa acoplada a Espectro de Massas na identificação de drogas de abuso em amostras de cabelo.

2.2 Objetivos específicos

- Realizar a busca em bancos de dados do uso de análises cromatográficas em cabelo;
- Descrever as principais drogas detectadas no cabelo;
- Descrever a principal técnica usada nas análises forenses.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Drogas de abuso

A Droga, segundo a definição da Organização Mundial de Saúde – OMS é qualquer substância não produzida pelo organismo, mas que tem a propriedade de atuar sobre um ou mais de seus sistemas produzindo alterações em seu funcionamento. O uso continuado de drogas causa danos ao indivíduo, pois modifica, aumenta, inibe ou reforça as funções fisiológicas, psicológicas ou imunológicas do organismo de maneira transitória ou permanente. As drogas que afetam o SNC, algumas vezes denominadas drogas de ação central, psicotrópicas ou psicoativas, são amplamente classificadas como depressores ou estimulantes ou também perturbadoras (SOUSA, 2011).

O uso dessas substâncias é definido de acordo com seu status sócio legal, em lícitas e ilícitas. As lícitas são aquelas de uso medicinal, porém o mesmo é restrito e o consumo só pode ser através de orientação médica, por meio de um sistema de prescrição. Enquanto as ilícitas são aquelas proibidas por lei, que não podem ser comercializadas, sendo a venda passível de criminalização e repressão (MARANGONI & OLIVEIRA, 2013).

De acordo com Lisboa (2011), as drogas depressoras são aquelas que diminuem a atividade mental, reduzindo o tônus psíquico, ou seja, faz com que o cérebro funcione lentamente, reduzindo a atividade motora, a concentração e a capacidade intelectual. As drogas estimulantes são aquelas que potencializam a atividade mental, ou seja, aceleram a atividade de determinados sistemas neuronais, trazendo como implicação um estado de insônia e aceleração dos processos psíquicos. Por fim, as drogas perturbadoras são aquelas que causam confusão mental, agem modificando qualitativamente desvios de percepções de tempo e espaço, ou seja, produzem distorções no funcionamento do cérebro, como alucinações e delírios.

O consumo de drogas é um dos maiores problemas que afetam o contexto social atual. As drogas de abuso têm um papel importante nas atividades violentas, e o crime se torna uma fonte de recurso para a compra de drogas, afetando não só a vida do usuário dependente, como também das pessoas que convivem com ele.

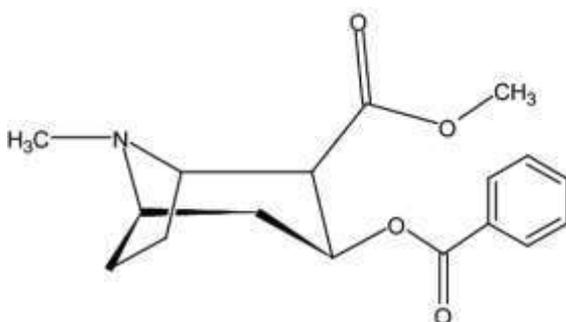
Os jovens representam a maior parcela daqueles que usam drogas e os que mais consomem tais substâncias em excesso, constatação que também preocupa, uma vez que constituem o grupo populacional mais vulnerável aos efeitos das drogas, que são mais prejudiciais aos cérebros ainda em desenvolvimento do que aos cérebros adultos. (SEMEAR, 2020).

3.3 Principais drogas de abuso

3.3.1 Cocaína

A cocaína (COC), tendo sua estrutura representada na Figura 1, é um alcalóide extraído das folhas de uma planta nativa da América do Sul, a *Erythroxylum coca* (Figura 2). É um potente anestésico local e potente estimulante do SNC, razão pela qual é utilizada como droga de abuso. A cocaína pode chegar ao consumidor sob a forma de um sal, o cloridrato de cocaína, que é solúvel em água e utilizado para ser aspirado ou dissolvido em água para uso intravenoso, ou sob a forma de base (CEBRID, 2011).

Figura 1. Estrutura química da cocaína.



Fonte: <https://curt.link/QRFU0H>.

A cocaína se caracteriza como um éster metílico que possui fórmula molecular $C_{17}H_{21}NO_4$ (303,4 g/mol), ponto de fusão na faixa de 96-98 °C e $pK_b = 5,4$ (SOUZA, 2014).

Figura 2. *Erythroxylum coca*.



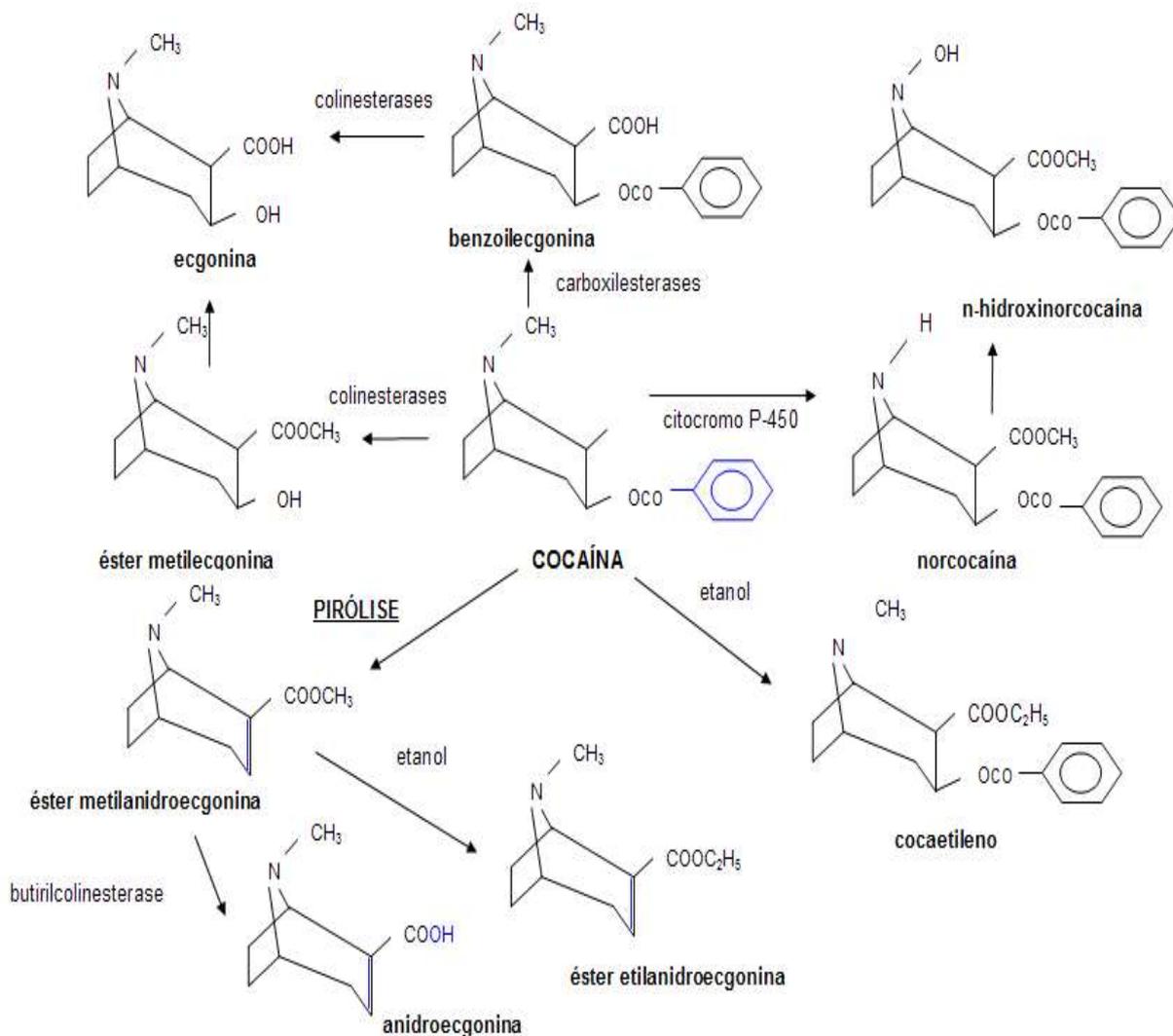
Fonte: <https://curt.link/47U9Ky>.

De acordo com Inaba et al. (2007), a absorção da cocaína acontece pelas mucosas e membranas. O mecanismo de atuação ocorre pelo bloqueio da geração e da condução do impulso nervoso devido à presença do átomo de nitrogênio, possivelmente na forma de cátion,

que se combina com receptores da membrana celular e inibe a condução de íons sódio e potássio. Entre os efeitos da cocaína no organismo estão a redução do apetite, que está associada ao efeito anestésico local, sensação inicial de euforia e bem estar. Em altas dosagens podem ocorrer tremores e crises convulsivas. Também podem ocorrer alucinações, insuficiência respiratória, paranoia, ansiedade, comportamento estereotipado, alucinações visuais, auditivas e táteis.

A cocaína é biotransformada primariamente a benzoilecgonina (BE), ao éster metilecgonina (EME) e norcocaína (NCOC) por diferentes mecanismos. A benzoilecgonina é originada através de hidrólise espontânea ou por reação catalisada pelas carboxilesterases. O éster metilecgonina resulta da hidrólise do grupo benzoato da COC e ocorre por ação de colinesterases plasmática e hepática. Quando a cocaína é consumida pela via pulmonar (crack), ocorre a formação do EME através da pirólise e quando administrada juntamente com etanol, ocorre a transesterificação da cocaína formando o cocaetilenó (CE). Já a NCOC é originada pela metabolização hepática do citocromo P450. Outro produto que também aparece na urina o éster metilanidroecgonina (metilecgonidina), uma substância que se forma pela degradação térmica quando a COC é fumada (CHASIN et al, 2014). Na figura 3 pode-se observar todo esse processo de biotransformação.

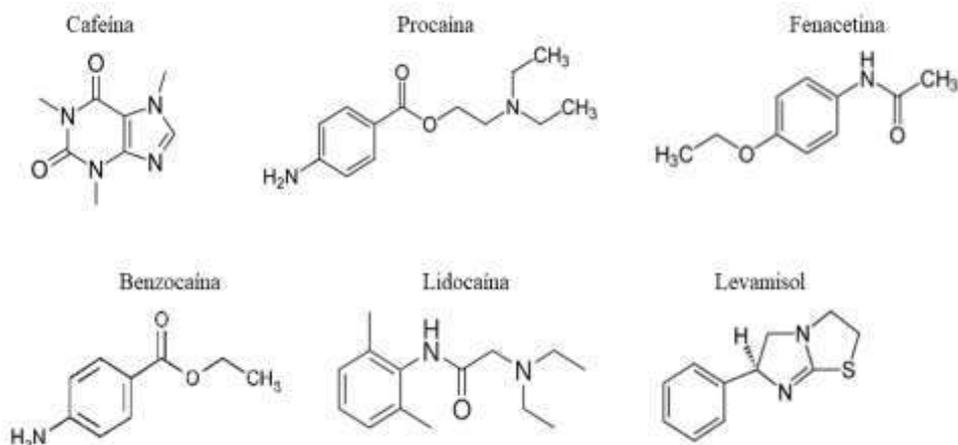
Figura 3. Produtos de biotransformação, pirólise e transesterificação da cocaína.



Fonte: Chasin et al 2014.

Caligiorne, (2016), ressalta que o cloridrato de cocaína é comumente adulterado com substâncias farmacologicamente ativas como: cafeína, lidocaína, benzocaína, procaína, levamisol e fenacetina, e diluídas com pós inertes como açúcar, carbonato de sódio, silicatos, sulfatos, cal e amido, diminuindo a pureza da droga. Essas substâncias podem causar diversos efeitos colaterais, tais como taquicardia, hipertensão, ansiedade, insônia, convulsões, danos ao fígado e rins, além de muitos outros problemas de saúde. Na Figura 4 pode-se observar a estrutura destes compostos.

Figura 4. Estrutura química dos principais adulterantes da cocaína.



Fonte: Adaptado pela autora, 2023.

3.3.2 *Cannabis sativa* L

A maconha é o nome dado às folhas e flores secas da planta *Cannabis sativa* L (Figura 3), preparada como uma mistura para fumar; em outro estado, haxixe é a resina extraída. A planta é utilizada há séculos para fins recreacionais e medicinais (SOUSA, 2012).

Figura 5. *Cannabis sativa* L.



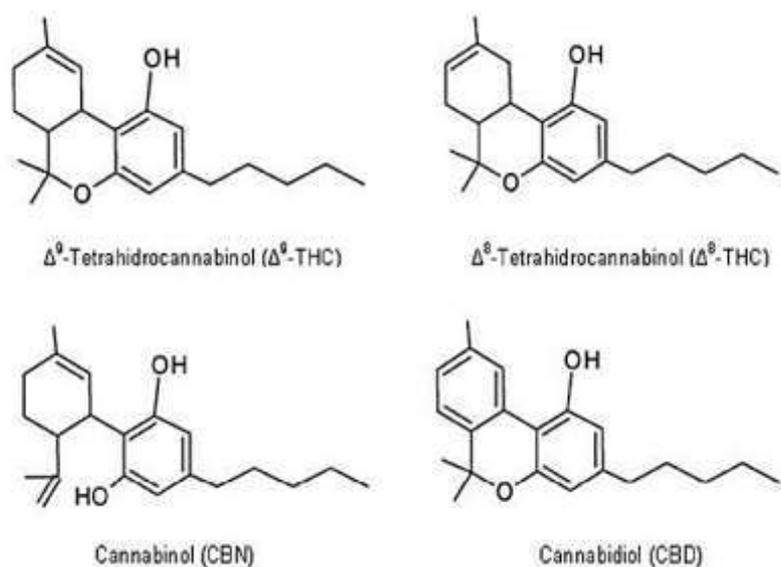
Fonte: <https://curt.link/lZ8yRN>.

De acordo com Messias e contribuintes (2012), esta é uma planta complexa que contém aproximadamente 480 substâncias químicas diferentes, distribuídas em 18 classes químicas. Dentre essas substâncias, destacam-se nos óleos essenciais, flavonoides, açúcares, aminoácidos, ácidos graxos, compostos nitrogenados e terpenóides. A atividade farmacológica da planta está associada à classe terpeno fenólica, composta por mais de 60 canabinóides, os

quais não são encontrados em outras espécies vegetais. Eles são os responsáveis pelos efeitos da planta e classificados em dois grupos: os canabinóides psicoativos e os não psicoativos.

A estrutura química dos canabinóides é constituída por uma base carbonada de 21 átomos de carbono, formada por três anéis, um cicloexano, um tetrahidropirano, e um benzeno. Os quatro canabinóides mais abundantes são: o Δ -9-tetra-hidrocanabinol (Δ 9-THC), o canabinol (CBN) o canabidiol (CBD) e o Δ -8-tetra-hidrocanabinol (Δ 8-THC). O Δ 9-THC é o canabinóide com maior potência psicoativa, este canabinóide é um composto não cristalino de elevada lipofilia, o que lhe facilita a absorção no organismo e conseqüentemente uma maior rapidez de ação (RIBEIRO, 2014). Na figura 6, observa-se a estrutura dos quatro canabinóides mais representativos da espécie *Cannabis sativa* L.

Figura 6. Estrutura dos quatro canabinóides mais representativos da *Cannabis sativa* L.



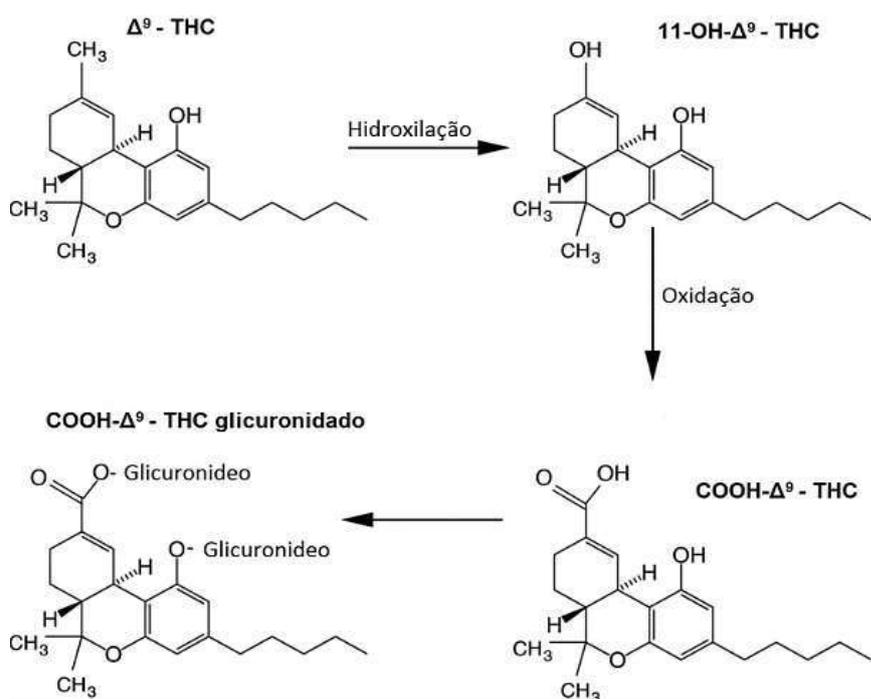
Fonte: Ribeiro, 2014.

Estima-se que aproximadamente 30% do THC sejam destruídos durante a pirólise. A biodisponibilidade da via pulmonar é de 2 a 56%, em razão da intra e intervariabilidade individual na prática de fumar a droga, que expõe o indivíduo a diferentes quantidades de droga. A absorção é mais lenta pela via oral e a biodisponibilidade é reduzida para 6 – 18%, devido à degradação da droga no estômago e ao metabolismo de primeira passagem. A absorção sistêmica do THC é relativamente mais lenta após ingestão oral, comparando-se com as vias de administração pulmonar e intranasal, resultando em uma concentração plasmática máxima após 1 – 2 horas. O THC penetra rapidamente

nos tecidos adiposos e altamente vascularizados, incluindo o cérebro e os músculos, reduzindo assim a sua concentração no plasma (ALVES, 2015).

Existem predominantemente duas formas de uso dessa droga: via oral e inalatória (pulmonar), sendo a via pulmonar a mais utilizada pelos usuários, por ter um início de ação rápido. Quando fumado, o THC é rapidamente absorvido, sendo prontamente distribuído para o cérebro e outros órgãos. O tetrahydrocannabinol (THC) é biotransformado no fígado pelas enzimas citocromo P450, formando o metabólito 11-hidroxi- Δ^9 THC (Figura 7), que é mais ativo do que o próprio THC, através da hidroxilação do carbono da posição 11; e posteriormente esta hidroxila é oxidada a um ácido carboxílico, formando 9-carboxi- Δ^9 THC, o qual é conjugado com o ácido glicurônico (SOUSA, 2012).

Figura 7. Biotransformação do THC.



Fonte: ALVES, 2015.

3.3.3 Opioides

O ópio é uma substância fabricada a partir da extração da *Papaver somniferum* conhecida comumente como papoula (Figura 8). Os opiáceos são classificados como compostos naturais, substâncias extraídas diretamente do cálice da papoula; semissintéticos, sendo a heroína (diacetilmorfina) o primeiro descrito na literatura médica por Wright, em 1874. Os

opióides são substâncias fabricadas em laboratório de síntese, conhecidos por causar narcose devido sua ação analgésica e hipnótica. Apesar de os opióides e os opiáceos serem substâncias de origem e estruturas diferentes, eles possuem ações e efeitos clínicos semelhantes. Atuam em receptores opióides específicos pré e pós-sinápticos e geralmente são encontrados no sistema nervoso central (cérebro e medula espinhal) e no sistema periférico (BICCA et al, 2012).

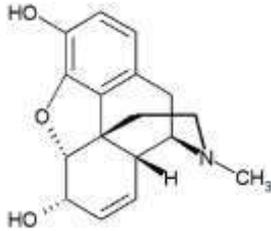
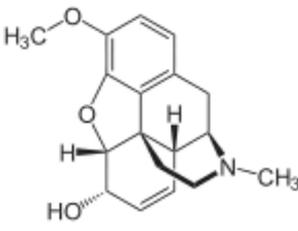
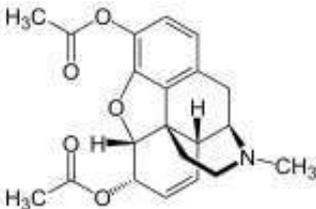
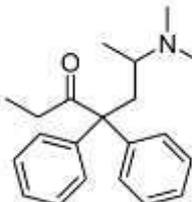
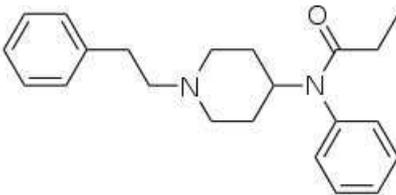
Figura 8. *Papaver somniferum*.



Fonte: <https://curt.link/tybj0h>.

A morfina é um dos opioides mais conhecidos e se caracteriza como um derivado fenantrênico com dois anéis planares e duas estruturas alifáticas em anel (FRANCELLINO, 2022). Alcaloide fenantrênico é uma classe de compostos orgânicos que possuem uma estrutura básica composta por três anéis fundidos: dois anéis benzênicos e um anel de hidrocarboneto heterocíclico de sete membros. As partes mais importantes da molécula para a atividade opióide são os grupamentos hidroxila livres no anel benzênico que está ligado ao átomo de nitrogênio através de dois átomos de carbono. Desde sua descoberta, muitos compostos opióides semissintéticos (produzidos por modificação química da morfina) e inteiramente sintéticos foram estudados (SANAR, 2021). Esses alcaloides são amplamente utilizados na medicina como analgésicos potentes e controlados, e têm grande potencial para abuso e dependência. Na tabela 1 tem-se algumas drogas derivadas do ópio, suas estruturas e classificações.

Tabela 1. Classificação de algumas drogas derivadas do ópio e suas estruturas químicas.

Naturais	Morfina 	Codeína 
	Heroína 	Oxicodona 
Sintéticos	Metadona 	Fentanil 

Fonte: Adaptado pela autora, 2023.

A crise dos opioides foi iniciada pela prescrição excessiva e indiscriminada destas medicações para o tratamento da dor. A junção desses fatores propicia a dependência, overdose e até mesmo óbito, e em algumas vezes sem a obtenção da eficácia analgésica. (VOLKOW, 2018). Com o uso crônico de opioides, após a retirada brusca destes, ocorre a diminuição da liberação de dopamina, redução dos níveis de endorfinas e aumento da liberação de norepinefrina, ocasionando o chamado síndrome de abstinência caracterizado por ansiedade, salivação excessiva, sudorese, vômitos, febre, diarreia, respiração ofegante, dores, insônias, entre outros (FIGUEIRINHA, 2014).

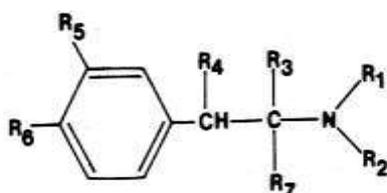
Os opioides são bases fracas (pK_a 6,5 a 8,7) e, quando em solução, ocorre a dissociação em fração ionizada e não ionizada numa proporção que depende do pH do meio e do pK_a do opióide. Quando em contacto com um meio ácido como o estomacal, apresentam elevado grau de ionização, resultando na sua baixa absorção. No entanto, em meios básicos como no intestino, ocorre predomínio da forma não ionizada proporcionando elevada absorção

(KERRIGAN; GOLDBERGER, apud NEVES, 2016). Alguns derivados opioides são encontrados no material biológico em concentrações muito baixas, e nestas concentrações não podem ser detectados por meio de triagem com procedimentos rotineiramente empregados. Portanto, métodos diretos de determinação deste grupo de compostos são necessários. Técnicas cromatográficas são comumente usadas em casos forenses na detecção de tais substâncias (HIGASHIKAWA; SUZUKI, 2008).

3.3.4 Anfetaminas

As anfetaminas são um grupo de análogos estruturais da feniletilaminas ou β -fenetilamina (β -phenethylamine - β -PEA) (Tabela 2), molécula produzida endogenamente a partir do consumo de fenilalanina, considerada um neurotransmissor amina-traço, que quando ligado a receptores sinápticos, estimulam a liberação de dopamina, serotonina e noradrenalina e reduz a recaptação, através de reações de substituição dos átomos de hidrogênio na sua estrutura (MENDES, 2021). Quimicamente, as anfetaminas apresentam o esqueleto básico da β -fenetilamina e farmacologicamente atuam como aminas simpatomiméticas (CHASIN et al, 2014). A tabela 2 apresenta a estrutura da β -PEA e algumas das possíveis substituições.

Tabela 2. Estrutura da β -PEA e possíveis substituições na sua estrutura.



Substância	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7
anfetamina	H	H	H	H	H	H	CH ₃
clorfentermina	H	H	CH ₃	H	H	Cl	CH ₃
dietilpropiona	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	O	H	H	CH ₃
efedrina	H	CH ₃	H	OH	H	H	CH ₃
fenfluramina	CH ₂ CH ₃	H	H	H	CF ₃	H	CH ₃
fenilefrina	H	CH ₃	H	OH	OH	H	H
feniprazina	H	NH ₂	H	H	H	H	CH ₃
femproporex	CH ₂ CH ₂ CN	H	H	H	H	H	CH ₃
fentermina	H	H	CH ₃	H	H	H	CH ₃
metanfetamina	CH ₃	H	H	H	H	H	CH ₃

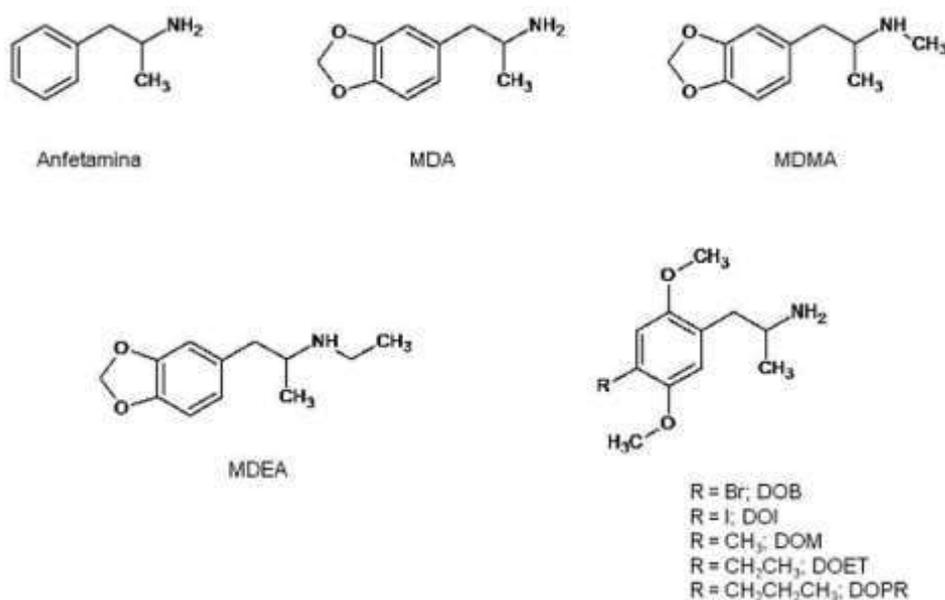
Fonte: Chasin et al 2014.

Apesar das anfetaminas terem a comercialização restringida, a utilização da droga por motoristas rodoviários e jovens, seja para estudarem mais, ou em festas para se sentirem mais

desinibidos, e indivíduos que procuram emagrecer de forma rápida é grande e preocupante para saúde pública, principalmente, tendo em vista a onda crescente de síntese de novas drogas psicoativas (WOŹNIAK et al., 2018).

Na figura 6, pode-se observar as estruturas químicas dos principais derivados anfetamínicos. Nota-se que a base da fórmula estrutural é a mesma, diferenciando-se apenas os ligantes.

Figura 9. Estruturas químicas da anfetamina e derivados.



3,4-metileno-dioxi-anfetamina (MDA), 3,4-metileno-dioxi- metanfetamina (MDMA), 3,4-metileno-dioxi-etil-anfetamina (MDEA), 2,5-dimetoxi-4-bromo-anfetamina (DOB), 2,5-dimetoxi-4-iodo-anfetamina (DOI), 2,5-dimetoxi- α ,4-dimetil-feniletilamina (DOM), 2,5-dimetoxi-4-etil- anfetamina (DOET), 2,5-dimetoxi-4-propil-anfetamina (DOPR).

Fonte: Bulcão et al, 2012.

3.2 Química Forense

De acordo com Velho e colaboradores (2012), a química forense é uma área da criminalística que se encarrega da análise, classificação e identificação dos elementos ou substâncias encontradas nos locais de delitos ou relacionadas a este, sendo que os exames de drogas ilícitas é o campo com maior demanda por todo o Brasil.

A química forense é voltada para a busca de produção de provas materiais através da análise de matrizes como drogas lícitas e ilícitas, venenos, acelerantes e resíduos de incêndios,

explosivos, combustíveis, tintas e fibras, reações envolvidas em disparos de armas de fogo e resíduos de disparos de arma de fogo, identificação de adulterações em veículos, revelação de impressões digitais, identificação de sangue em locais de crime e peças relacionadas (SOUZA, 2014).

Uma das áreas de atuação da química forense é a análise de drogas lícitas e ilícitas, que busca identificar e quantificar substâncias químicas presentes em matrizes biológicas ou em amostras de drogas apreendidas. A análise química de drogas é importante para o combate ao tráfico de drogas, pois fornece evidências concretas para a comprovação do crime de tráfico, além de ajudar na identificação de novas substâncias que possam estar sendo comercializadas. Além disso, a análise de drogas também pode ser utilizada em processos de monitoramento de pacientes em tratamento de dependência química, auxiliando no controle da abstinência e no ajuste de doses de medicamentos.

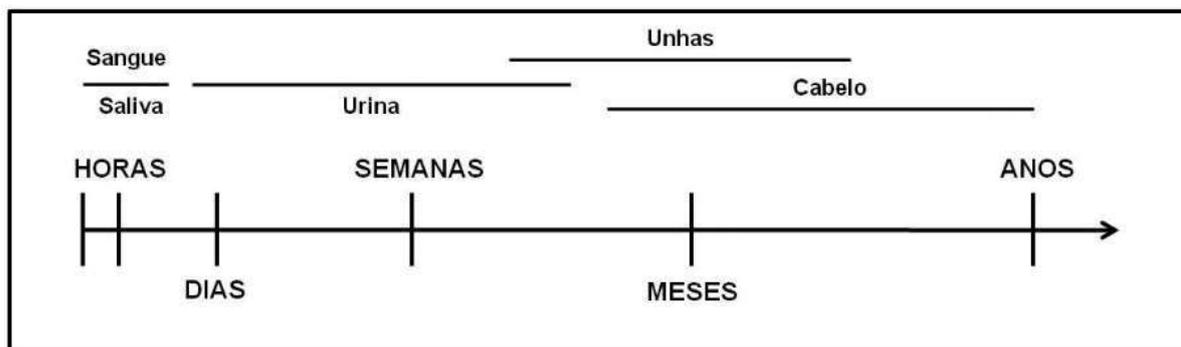
3.4. Matrizes biológicas

A análise de drogas de abuso tem por finalidade detectar indícios de exposição ou consumo de substâncias tóxicas, existindo dois tipos de testes laboratoriais: os baseados em fluidos corporais e em amostras de queratina (cabelos ou pelos). Os fluidos corporais possuem uma janela de detecção muito pequena, 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 uma janela de detecção mais longa, podendo chegar a 6 meses (OBID, 2011, apud SOUSA 2012).

Técnicas de preparo de amostra aplicadas às análises forenses têm sido amplamente discutidas na literatura. Diversas amostras biológicas podem ser utilizadas para realização destas análises, dentre elas sangue, urina, cabelo, saliva, suor, mecônio, entre outras. A escolha da matriz depende de uma gama de fatores que se relacionam com a natureza, integridade da amostra submetida à análise, tipo de investigação (antes da morte e após morte), facilidade de coleta, e, as considerações analíticas e de ensaio juntamente com a interpretação dos resultados. Desafios específicos podem surgir dependendo da matriz escolhida, como por exemplo, nos casos pós morte as alterações que as amostras sofrem nos processos de autólise, redistribuição e putrefação podem conferir dificuldades adicionais no uso dessas amostras (BORDIN et al., 2015). Na figura 10 pode-se observar as principais matrizes biológicas e os períodos de detecção.

Qualquer matriz biológica que tenha entrado em contacto com algum xenobiótico (XB) é um potencial candidato a ser submetido a investigações toxicológicas, no mínimo para análises qualitativas, para ajudar à interpretação dos resultados. *in vivo* o sangue ou soro, a urina, o cabelo e o conteúdo gástrico (lavado gástrico e vômito), são as amostras mais importantes a colher. Nos casos após a morte o sangue (femoral e cardíaco), a urina, o conteúdo gástrico e os órgãos (particularmente o fígado), são as amostras mais significativas (LISBOA, 2016).

Figura 10. Principais matrizes biológicas e períodos de detecção.



Fonte: Garcia et al, 2012.

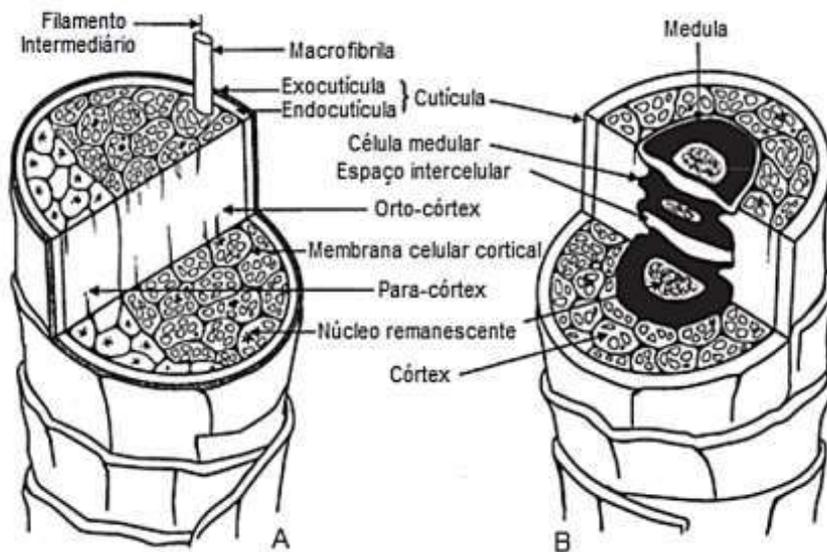
Como mostrado na figura anterior, as principais matrizes biológicas utilizadas para a detecção de drogas de abuso incluem a urina, o sangue, a saliva, o suor, unha e cabelo. Cada uma dessas matrizes apresenta diferentes períodos de detecção e podem apresentar limitações em relação à identificação de determinadas substâncias. É importante ressaltar que os períodos de detecção podem variar dependendo de vários fatores, como a quantidade e frequência de uso da droga, o tipo de droga, o metabolismo do indivíduo, entre outros.

3.4.1 Cabelo

O fio de cabelo tem uma estrutura bastante complexa. Analisando-o microscopicamente, é possível identificar que ele pode ser separado em duas estruturas: o folículo capilar e o fio de cabelo, que é a porção visível na superfície do corpo. Tomando uma seção transversal de um fio de cabelo, ele ainda pode ser dividido em três camadas: (I) mais externamente se encontra a cutícula, que atua como camada protetora e, portanto, está mais suscetível a danos provocados por agentes externos; (II) internamente existe o córtex, que corresponde a maior parte da composição do fio, o qual possui importante papel para suas propriedades físicas e mecânicas,

além de dar cor ao fio; e (III) a medula, na região central do fio, que pode ou não estar presente, e é completamente envolta pelo córtex (PAULO, 2017). Na Figura 11 está representada esquematicamente cada uma dessas camadas.

Figura 11. Esquema representativo das camadas e estruturas que compõem os fios do cabelo. (A) Seção transversal de um fio de cabelo revelando sua composição e (B) Seção transversal de um fio de cabelo com ênfase na medula e seus componentes.



Fonte: Paulo, 2017.

Toda essa estrutura é irrigada por fluxo sanguíneo constantemente. Quando há consumo de substâncias psicoativas, o sangue, a oleosidade da pele e a transpiração são responsáveis por levar as substâncias ingeridas e depositá-las no cabelo (queratina). Sendo assim, ao longo do tempo e de acordo com a frequência de consumo, às substâncias se incorporam no córtex capilar e se fixam nele (LABET, 2022; CHROMATOX, 2021)

Em aproximadamente seis dias, o cabelo sai da raiz e surge no couro cabeludo. Desse modo, o novo fio já vem incorporado com as substâncias das drogas consumidas. Se o consumo for contínuo, conforme o cabelo vai crescendo, mais fixos ao cabelo ficam os componentes das drogas. Inclusive, é por conta disso que é possível medir o nível de consumo no exame toxicológico. Sendo assim, com uma amostra de três centímetros de cabelo é possível detectar drogas consumidas nos últimos três meses (noventa dias). Se a amostra de cabelo for maior, maior será o período que poderá ser analisado (CHROMATOX, 2021). A diminuição da concentração de fármaco nas seções proximais do cabelo pode indicar uma situação de

abstinência ou de diminuição do seu consumo, sendo útil em casos de recaída relacionados com a morte (DINIS-OLIVEIRA et al., 2010).

Uma outra via de incorporação ocorre por meio da contaminação externa. Esta via tem recebido muita atenção recentemente, pois possui um importante papel na interpretação dos resultados das análises de drogas no cabelo. Esta contaminação pode ocorrer por meio da exposição passiva em um ambiente contaminado, por estar próximo de quem está consumindo drogas na forma vaporizada e/ou pela manipulação direta das substâncias. Esta última, pode ocorrer quando o indivíduo manipula as drogas ou toca superfícies (PAULO, 2017)

Quando o objetivo é verificar o tempo de exposição à droga, a maior vantagem do cabelo em relação a outros materiais de origem biológica é o longo tempo de detecção dos analitos. A coleta da amostra é um processo simples, não invasivo e difícil de adulterar. Devido à estabilidade do cabelo, não são necessárias condições especiais de transporte e armazenamento e há também a possibilidade de obter uma segunda amostra semelhante e correspondente a uma amostra recolhida anteriormente para posterior análise, se necessário. Na tabela 1 estão descritas as principais drogas que podem ser detectadas a partir do cabelo.

Tabela 3. Principais drogas que podem ser detectadas utilizando o cabelo como matriz de análise.

Anfetaminas	Cocaína	Canabinóides	Opiáceos	Opioides	Metanfetaminas
Anfetamina	AEME	THC	Morfina	Oxicodona	Metanfetamina
Dietilpropiona	Benzoilecgonina	Canabinol	6-acetilmorfina	Fentanil	MDMA (Ecstasy)
Mazindol	Cocaetileno	Canabidiol	6-acetilcodeína	Petidina	MDA
Femproporex	Cocaína Norcoocaína	Metabólito	Codeína Heroína		

Fonte: Adaptado de ChromaTox, 2022.

O exame toxicológico de larga janela de detecção tornou-se obrigatório, a partir de 2015, com o surgimento da lei federal nº 13.103, com o objetivo de identificar a utilização de substâncias psicoativas por parte dos motoristas com Carteira Nacional de Habilitação das categorias C, D ou E (BRASIL, 2015). O cabelo tem tendência a acumular a droga original (sem sofrer metabolização), sendo esta uma vantagem para a detecção de drogas que são

rapidamente metabolizadas como é o caso da heroína ((KERRIGAN; GOLDBERGER, apud NEVES, 2016).

3.6 Métodos para análise

As técnicas de análise toxicológica para drogas de abuso variam desde métodos não instrumentais clássicos até métodos mais complexos, onde são utilizadas técnicas apropriadas, que podem ser simples ou combinadas, como técnicas espectrofotométricas e cromatográficas.

De acordo com Figueirinha (2014), a análise de amostras biológicas por técnicas cromatográficas requer um procedimento preparatório da mesma, devido à complexidade das matrizes envolvidas, remoção de interferências, incompatibilidade com os sistemas cromatográficos e ao fato de muitos dos compostos a serem analisados se encontrarem em concentrações vestigiais.

Esse procedimento de pré-tratamento da amostra permite a obtenção dos analitos de interesse numa forma e concentração que possam ser rapidamente injetados e separados no sistema cromatográfico, com uma seletividade e sensibilidade adequada. Por outro lado, a presença de compostos endógenos, como proteínas, lipídios, entre outros, incompatíveis com certas colunas cromatográficas são responsáveis pela diminuição da eficiência extrativa e pela sensibilidade do método. Dado que em geral os compostos a analisar se encontram em quantidades vestigiais e a preparação da amostra permite também aumentar a sensibilidade do método pela concentração dos analitos no extrato obtido (FIGUEIRINHA, 2014).

Entre as várias técnicas de preparação da amostra, as mais utilizadas são Precipitação proteica, Extração Líquido-Líquido, Salting-out, Extração em Fase Sólida, Extração com Ponteiras DPX, Extração por Headspace (HS), Microextração em Fase Sólida e Microextração dispersiva líquido-líquido (BORDIN, 2015).

3.8 Fundamentos da cromatografia

A palavra Cromatografia, se origina das palavras grega *chroma* e *grafein*, cuja tradução significa grafia colorida. Essa técnica surge e é desenvolvida por primeira vez pelo botânico russo Mikhail Tswett no ano de 1903, durante estudos sobre a clorofila de plantas, quando ele produziu uma separação colorida dos pigmentos de uma planta através de uma coluna de carbonato de cálcio. Desde então, a cromatografia como método analítico, tornou-se uma

ferramenta indispensável dentro do laboratório para a separação e identificação de diversos compostos. Existem diversos tipos de técnicas cromatográficas, desde a cromatografia em camada delgada, que é relativamente simples e barata, até a Cromatografia Líquida de Alta Performance (QUÍMICAJR, 2020).

A cromatografia é um método físico-químico utilizado para separar as espécies em uma solução. A separação das substâncias ocorre graças às diferentes interações entre as estruturas químicas (moleculares ou iônicas), das espécies em estudo, com uma espécie química imobilizada. Em cromatografia, a separação das substâncias ocorre quando um fluido, líquido ou gás, transporta o analito (fase móvel) por uma coluna que suporta partículas, ou substâncias, imobilizadas (fase estacionária). Observando que a fase estacionária deve ser inerte à fase móvel. As polaridades inversas entre a fase móvel e estacionária garantem uma retenção diferencial dos analitos ao longo da coluna, dessa forma atingem o final da coluna com tempos diferentes. Após os analitos deixarem a coluna, esses seguem para o detector, onde será registrado um sinal transiente de cada analito (SKOOG et al, 2006).

Em se tratando de fase móvel, têm-se três tipos de cromatografia: a cromatografia líquida, a cromatografia gasosa e a cromatografia supercrítica, usando-se na última um vapor pressurizado, acima de sua temperatura crítica. A cromatografia líquida apresenta uma importante divisão: a cromatografia líquida clássica (CLC), na fase móvel é arrastada através da coluna apenas por força da gravidade, enquanto que, na cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), utiliza-se fases estacionárias de partículas menores, sendo necessário o uso de uma bomba de alta pressão para eluição da fase móvel. Na cromatografia gasosa, as separações podem ser obtidas por cromatografia gasosa simples (CG) e por cromatografia gasosa de alta resolução (CGAR). A diferença entre as duas reside nos tipos de colunas utilizadas. Na CGAR, são utilizadas colunas capilares, nas quais a fase estacionária é um filme depositado na coluna (AMORIM, 2019)

Com o desenvolvimento das tecnologias a cromatografia pode ser relacionada com diferentes sistemas de detecção, sendo um deles a espectrofotometria de massas. Essa junção garante alta sensibilidade e eficiência na separação das fases, além de obter informações referentes aos compostos analisados, por exemplo, a massa molar, estrutura química, seletividade, dentre outros (GRUBERT, 2022).

A espectrometria de massa (*mass spectrometry* - MS) é uma técnica usada para o estudo das massas de átomos, moléculas ou fragmentos de moléculas. Para se obter um espectro de

massa, 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 sua carga elétrica. Os espectrômetros de massa podem detectar íons negativos por meio da troca das polaridades dos potenciais elétricos em que os íons são formados e detectados. Para a detecção de íons negativos, um dinodo de conversão, com um potencial positivo, é colocado antes do detector por multiplicação de elétrons. Quando bombardeado por íons negativos, esse dinodo libera íons positivos que são acelerados para dentro do multiplicador de elétrons que amplifica o sinal (HARRIS, 2012)

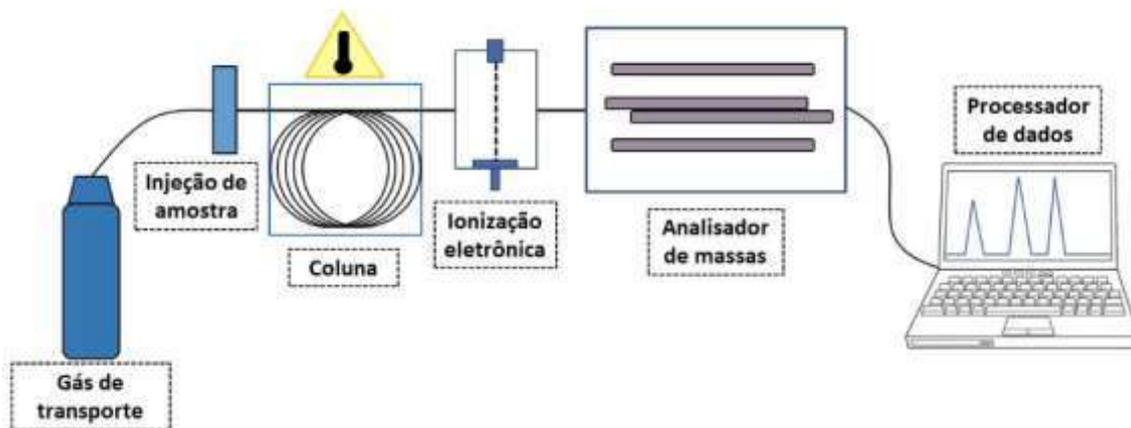
3.8.1 Cromatografia Gasosa

Na cromatografia a gás (*gass chromatography* – GC), a fase móvel é um gás inerte, normalmente hélio, argônio, nitrogênio ou hidrogênio, que ao passar pela fase estacionária, arrasta consigo as moléculas pela coluna cromatográfica. É utilizada para analisar moléculas voláteis, e termoestáveis. Amplamente presente na indústria química e farmacêutica, nas análises de produtos petroquímicos, laboratórios forenses e de análises ambientais (LANÇAS, 2009). Nesta técnica cromatográfica empregam-se colunas bem mais longas que aquelas usadas em cromatografia líquida. O princípio é o mesmo, entretanto a força motora é a pressão do gás e não a força da gravidade, de modo que as colunas normalmente são dobradas em espiral, a fim de ocupar menos espaço dentro do cromatógrafo (AMORIM, 2019)

É rotina acoplar um espectrômetro de massa a alguma forma de instrumento cromatográfico, como um cromatógrafo a gás (GC-MS). No GC-MS o cromatógrafo a gás separa os componentes de uma mistura no tempo e o espectrômetro de massa fornece informações que auxiliam na identificação estrutural de cada componente (Figura 12). Essa combinação tem várias vantagens: separa os componentes de uma mistura complexa para que os espectros de massa de compostos individuais possam ser obtidos para fins qualitativos ao mesmo tempo que pode fornecer informações quantitativas sobre esses mesmos compostos. O espectrômetro de massa encontra amplo uso na análise de compostos cujo espectro de massa é conhecido e na análise de compostos completamente desconhecidos. No caso de compostos conhecidos, é comparado o espectro de massa do composto com uma biblioteca de espectros de massa. A espectrometria de massa de impacto com elétrons é particularmente útil nesse sentido, uma vez que a espectrometria de massa (EI) leva a uma fragmentação considerável. A

congruência dos espectros de massa é uma evidência convincente para identificação e muitas vezes é até admissível em tribunal (SANTOS, 2019).

Figura 12. Esquema simplificado do equipamento GC-MS.



Fonte: Santos, 2019.

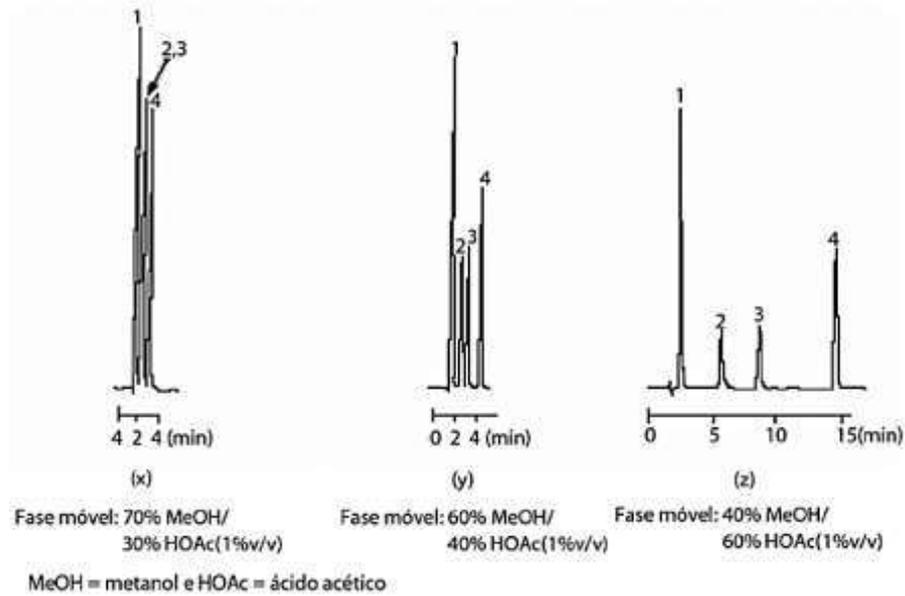
3.8.2 Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

A cromatografia líquida de alta eficiência, CLAE (em inglês *high-performance liquid chromatography* – HPLC) é um tipo de cromatografia em coluna que foi desenvolvida utilizando-se de suportes com partículas diminutas responsáveis pela alta eficiência, as quais tornam necessário o uso de bombas de alta pressão para a eluição da fase móvel. A CLAE tem a capacidade de realizar separações e análises quantitativas de uma grande quantidade de compostos presentes em vários tipos de amostras, em escala de tempo de poucos minutos, com alta resolução, eficiência e sensibilidade. A versatilidade desta técnica reside no grande número de fases estacionárias existentes, as quais possibilitam análises e separações de uma ampla gama de compostos com alta eficácia (AMORIM, 2019).

As colunas usadas no cromatógrafo são preenchidas com partículas de pequena dimensão (2-50 micrométricas em tamanho médio de partícula) porosas ou com núcleo sólido. Isto dá ao HPLC grande poder de resolução quando a separação de misturas, o que torna uma técnica cromatográfica popular. Um HPLC inclui, tipicamente, um amostrador, bombas, e um detector. O amostrador leva a mistura da amostra para o fluxo de fase móvel que a transporta na coluna. As bombas fornecem o fluxo pretendido e a composição da fase móvel através da coluna (UNESP, 2023) Os sistemas de aquisição de dados empregados em CL são os mesmos empregados em CG, ou seja, registradores, integradores ou microcomputadores. A banda é

registrada como um pico, que idealmente deve ter formato gaussiano (Figura 13) (AMORIM, 2019).

Figura 13. Registro típico de separação de substâncias por CLAE variando a concentração de metanol e ácido acético.



Fonte: Amorim, 2019

4. METODOLOGIA

Este trabalho caracteriza-se como uma revisão de literatura, abrangendo produções científicas nacionais e internacionais sobre o tema abordado.

Para a realização desta revisão, foram analisados trabalhos científicos, publicados entre os anos de 2010 a 2022, que abordaram o tema em questão. A pesquisa foi realizada *on-line* nas bases de dados dos serviços SciELO, Periódicos CAPES, Google, ScienceDirect, Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos (PubMed), teses e periódicos científicos disponíveis em sites de Universidades, além de livros relacionados ao tema. Para a pesquisa, utilizou-se palavras-chaves como: química forense; métodos de análises cromatográficas; drogas de abuso, drogas em cabelo, cocaína, maconha, opioides e anfetaminas.

Para a seleção dos artigos realizou-se a leitura dos títulos e resumos, caso estes não tivessem relação direta com as palavras chave seriam descartados. Os artigos considerados aptos deveriam conter informações sobre drogas de abuso e seus mecanismos de ação, matrizes biológicas de interesse forense, especialmente do cabelo, técnicas analíticas para determinação de drogas e outras informações que pudessem agregar valor ao trabalho. Foram analisados apenas artigos que se obteve acesso nos idiomas inglês e português. Após a seleção dos artigos, realizou-se a análise compreensiva e crítica desses estudos discutindo os resultados alcançados.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com a busca nas bases de dados, utilizando as palavras chaves “Análise de drogas de abuso por cromatografia gasosa”, foram encontrados para a base de dados Science Direct 6.188 artigos, para o PubMed 898 artigos e no SciELO 3 artigos. Já para a pesquisa utilizando as palavras chaves “Análise de drogas de abuso por cromatografia líquida” encontrou-se 8.705 artigos no Science Direct, 1.876 no PubMed e 2 no SciELO. Todos entre os anos de 2010 a 2022. Estas informações estão descritas na tabela 5.

Tabela 4. Resultados da pesquisa realizada no Science Direct e PubMed e SciELO.

Palavras chaves	Base de dados	Número de artigos
Análise de drogas de abuso por cromatografia gasosa	Science Direct	6.188
	PubMed	898
	SciELO	3
Análise de drogas de abuso por cromatografia líquida	Science Direct	8.705
	PubMed	1.876
	SciELO	2

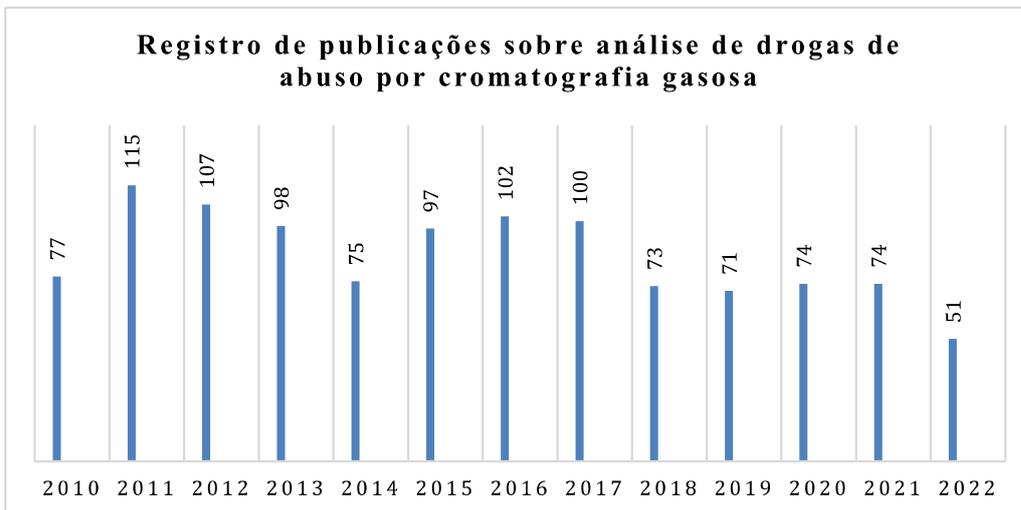
Fonte: Autora, 2023.

Pode-se observar que utilizando as mesmas palavras chave no banco de dados do SciELO não são encontrados os números reais de artigos sobre esse tema, porém ao realizar outra pesquisa utilizando apenas os termos “drogas de abuso”, foram encontrados 208 artigos, excluindo aqueles em Espanhol. O SciELO é um banco de dados onde dispõe de revistas da Argentina, do Brasil, Chile, Colômbia, Cuba, Costa Rica e outros países da América Latina. Como o termo pesquisado é muito específico, o sistema pode não reconhecer. Vale lembrar que a pesquisa no PubMed e Science Direct foram feitas em inglês.

O número de artigos mencionando análises de drogas de abuso por cromatografia líquida de alta eficiência é bem maior em relação a cromatografia gasosa e isso está relacionado ao fato da cromatografia líquida de alta eficiência ter ganhado espaço nos últimos anos ao se mostrar bastante eficaz em análises de interesse forense, devido a uma abordagem mais rápida e com poucos procedimentos de extração, além da capacidade de identificar e medir uma gama mais ampla de compostos.

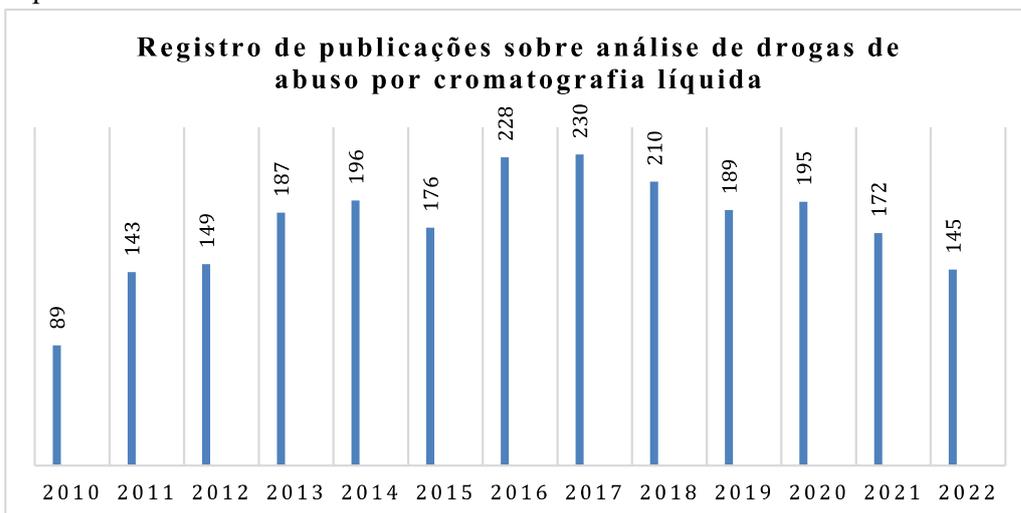
As figuras 14 e 15 apresentam os gráficos 1 e 2 onde tem-se o número de publicações por ano sobre análise de drogas de abuso por cromatografia gasosa e cromatografia líquida de alta eficiência na base de dados do PubMed.

Figura 14. Número de publicações por ano sobre análise de drogas de abuso por cromatografia gasosa na base de dados PubMed.



Fonte: Autora, 2023.

Figura 15. Número de publicações por ano sobre análise de drogas de abuso por cromatografia líquida de alta eficiência na base de dados PubMed.



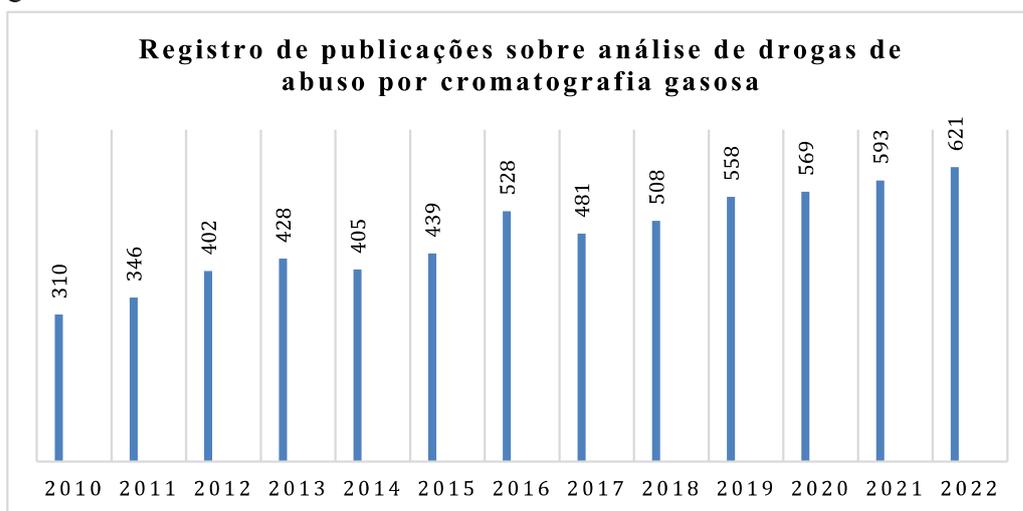
Fonte: Autora, 2023.

Nota-se que o número máximo de artigos publicados sobre análise de drogas por cromatografia gasosa foi no ano de 2011 com apenas 115 artigos, enquanto que o máximo de artigos utilizando cromatografia líquida foi 230 no ano de 2017. No ano de 2022 houve uma

queda no número de publicações sobre as duas técnicas na base de dados do PubMed. Para cromatografia gasosa foram apenas 51 artigos publicados e para cromatografia líquida de alta eficiência 145.

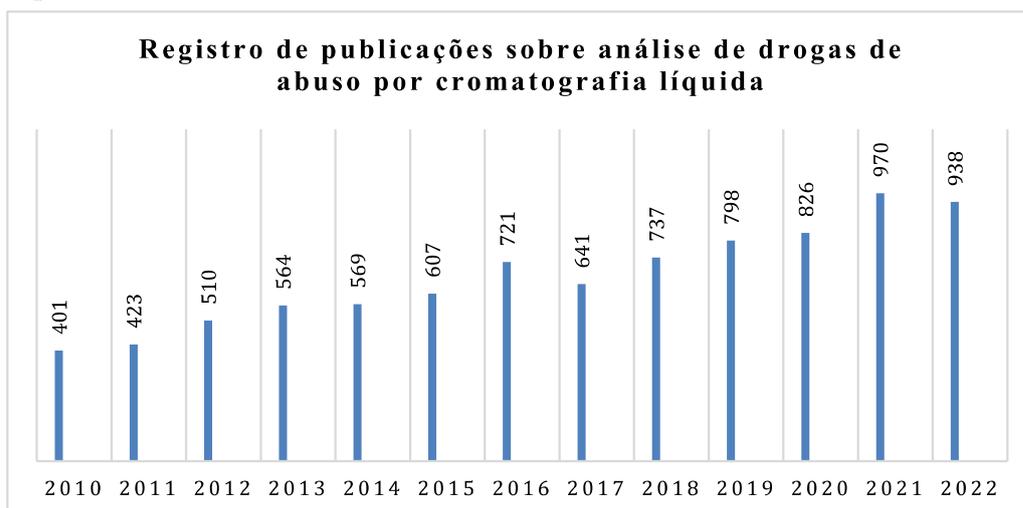
Através dos gráficos 3 e 4 das figuras 16 e 17 pode-se observar o número de artigos publicados por ano na base de dados Science Direct.

Figura 16. Número de publicações por ano sobre análise de drogas de abuso por cromatografia gasosa na base de dados Science Direct.



Fonte: Autora, 2023.

Figura 17. Número de publicações por ano sobre análise de drogas de abuso por cromatografia líquida de alta eficiência na base de dados Science Direct.



Fonte: Autora, 2023.

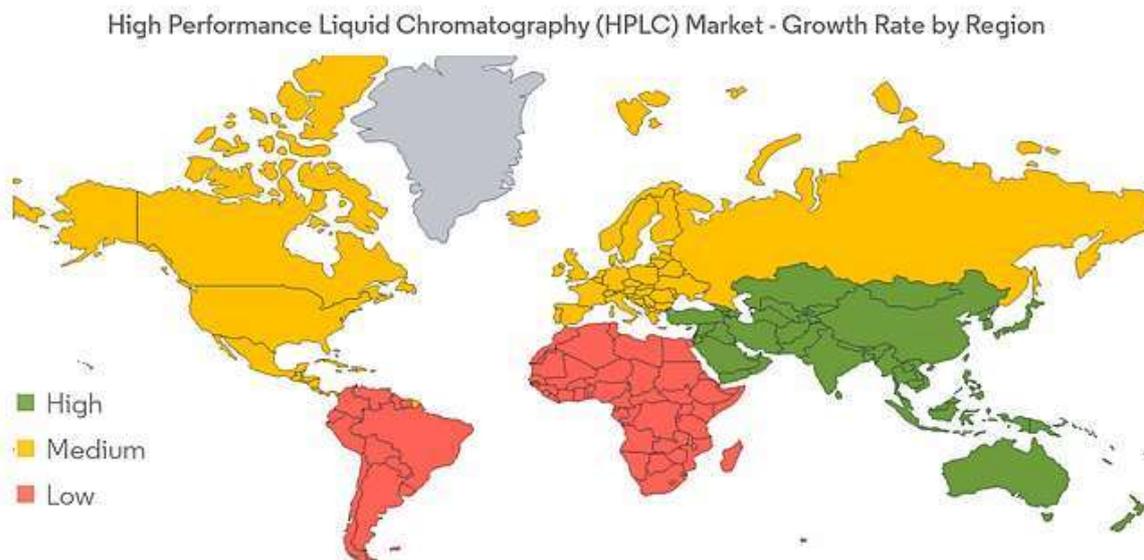
Observa-se que houve um crescimento constante no número de publicações utilizando as duas técnicas, porém o número de artigos sobre análise de drogas de abuso utilizando a

CLAE ainda é superior. O máximo de publicações para cromatografia gasosa foi em 2022 com 621 artigos publicados e para cromatografia líquida em 2021 com 970 artigos.

As pesquisas utilizando a cromatografia líquida de alta eficiência é bem fundamentada. Em uma previsão realizada pela empresa Mordor Intelligence é visto que o mercado global de cromatografia líquida de alta performance (HPLC) testemunhe um CAGR (taxa de crescimento anual composta) de 4,8% durante o período de 2018 a 2028. Os principais fatores impulsionadores para o crescimento do mercado são os avanços tecnológicos nas técnicas de HPLC, juntamente com a eficiência desta técnica na identificação de drogas e monitoramento de doenças. Além disso, HPLC é preferível a outras técnicas de cromatografia, como cromatografia gasosa, devido à sua confiabilidade e precisão. A empresa ainda reitera que os participantes do mercado estão desenvolvendo novas colunas para suportar a alta pressão e avançando nas tecnologias para melhorar o resultado e isso provavelmente alimentará o crescimento do mercado, além do número crescente de organizações de pesquisa e empresas farmacêuticas.

Prevê-se que a região da América do Norte tenha uma participação de mercado da venda de equipamentos cromatográficos significativa devido ao aumento da pesquisa e desenvolvimento, juntamente com o suporte contínuo das organizações governamentais. Além disso, espera-se que a infraestrutura de saúde bem estabelecida e os avanços nas tecnologias de produtos na região impulsionem o crescimento regional. Além disso, as recomendações da Food and Drug Administration dos EUA sobre o uso de técnicas de cromatografia para garantir a identidade, pureza e força adequadas dos medicamentos estão aumentando o uso de técnicas de HPLC na região (MORDOR INTELLIGENCE) A venda e acessibilidade destes equipamentos impactam diretamente nas pesquisas e estudos relacionados a análise de drogas. Na figura 18 é possível observar um mapa do mercado global de HPLC. Estão destacados em verde os países com alta taxa no crescimento das vendas, em amarelo aqueles com taxa média e vermelho com taxa baixa.

Figura 18. Mapa do mercado mundial de HPLC.

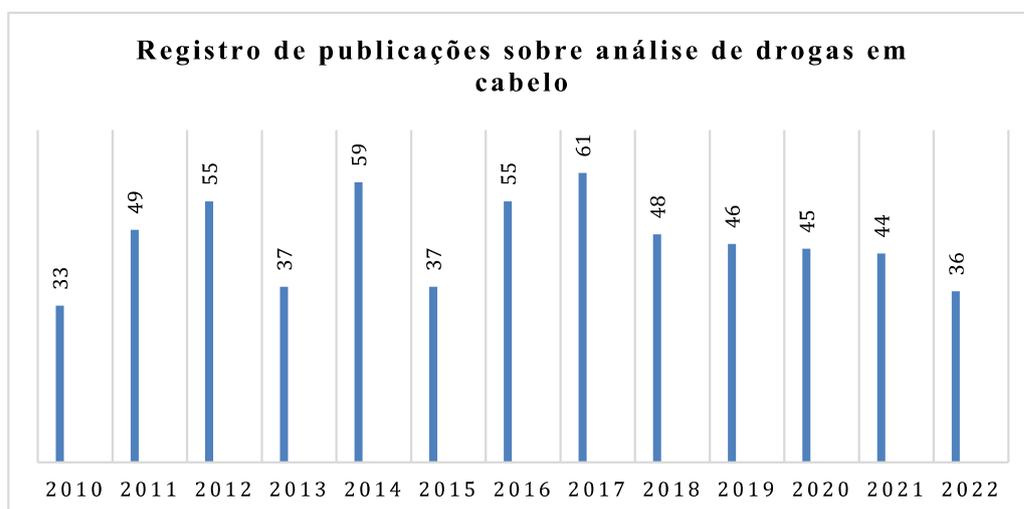


Fonte: Mordor Intelligence, 2023.

É possível observar que na região onde o Brasil se encontra, ainda é baixo o mercado de venda destes equipamentos, o que conseqüentemente acarreta na dificuldade de realizar pesquisas, visto que se torna difícil o acesso a novos produtos e tecnologias, principalmente em ambientes acadêmicos.

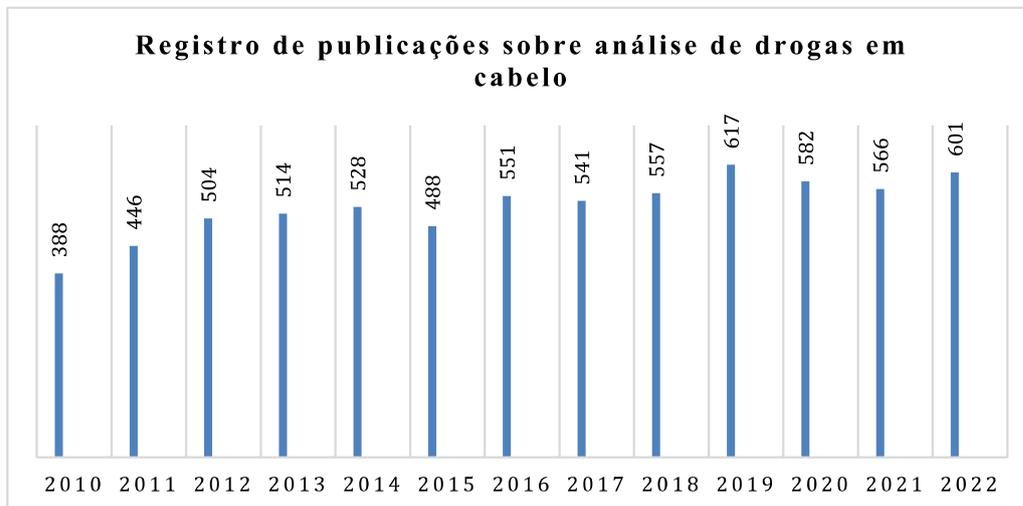
Ao realizar outra pesquisa utilizando as palavras chaves “Análises de drogas de abuso em cabelo” encontrou-se 491 resultados na base de dados PubMed e 6.882 no Science Direct. As figuras 19 e 20 apresentam os gráficos onde esses números estão distribuídos por ano.

Figura 19. Número de publicações por ano sobre análise de drogas de abuso em cabelo na base de dados PubMed.



Fonte: Autora, 2023.

Figura 20. Número de publicações por ano sobre análise de drogas de abuso em cabelo na base de dados Science Direct.



Fonte: Autora, 2023.

Pode-se observar que a partir de 2017 houve uma queda nas publicações na base de dados PubMed, chegando a apenas 36 artigos em 2022. Por outro lado, as publicações no Science Direct se mantiveram constantes e chegou ao número máximo em 2019 com 617 artigos publicados. Há uma grande quantidade de artigos sobre análise de drogas na Science Direct, já que a plataforma é uma das principais fontes de pesquisa acadêmica em diversas áreas, incluindo a química, farmacologia e toxicologia, que são relevantes para a análise de drogas.

A análise de drogas utilizando o cabelo como matriz alternativa ganhou espaço ao longo dos anos e vem sendo muito discutida em trabalhos científicos. Existem centenas de artigos escritos defendendo uso da análise do cabelo para monitorar drogas e a exposição a estas drogas. Evidências podem ser encontrados em milhares de casos legais em todo o mundo. A exposição sistêmica passiva de adultos e de crianças à cocaína, por exemplo, é facilmente detectável na análise do cabelo.

O teste de cabelo é um método bem reconhecido para análises forenses, legais e clínicas, e para avaliar a história individual de drogas de abuso. Rotolo e colaboradores (2021) evidenciam que a análise segmentar do cabelo pode revelar mês a mês (considerando cortes de segmento de 1 cm) eventuais episódios crônicos repetidos e, em alguns casos, identificar padrões de uso/administração de drogas. Ressaltam ainda que o teste de drogas capilares pode

ser usado em estudos epidemiológicos e clínicos para avaliar objetivamente exposição repetitiva a um determinado medicamento em populações específicas de pacientes.

De acordo com as pesquisas sobre o tema em questão, foram selecionados 15 trabalhos em potencial de acordo com os critérios mencionados anteriormente. No total foram 6 artigos, 8 dissertações e uma 1 tese. Todos os trabalhos selecionados apresentam descrições sobre a droga e seus mecanismos, matrizes biológicas de interesse forense, técnicas analíticas para determinação de drogas e outras informações úteis. Na tabela 5 estão descritos estes estudos, de acordo com o título, autor, objetivos, base de dados, periódico e ano de publicação.

Tabela 5. Estudos selecionados em potencial, de acordo com título, autor, objetivos, base de dados, periódico e ano de publicação. (Fonte: Autora: 2023).

Título	Fast and Highly Selective LC-MS/MS Screening for THC and 16 Other Abused Drugs and Metabolites in Human Hair to Monitor Patients for Drug Abuse.
Autor	Koster et al.
Objetivos	Desenvolver e validar um método de preparação e análise de cabelo para a maioria das drogas de abuso e seus metabólitos para monitorar pacientes com alto risco de abuso de drogas.
Base de dados/Periódico/Ano de publicação	PubMed - Ther Drug Monit – 2014.
Título	Análise de canabinóides e cocaínicos em amostras de cabelo e sua correlação com sintomas psiquiátricos.
Autor	Alves, M. N. R.
Objetivos	Desenvolver e validar um método rápido, de fácil preparo, utilizando amostra de cabelo para identificação e quantificação de cocaína e metabólitos usando a técnica de column switching LC-MS/MS.
Base de dados/Periódico/Ano de publicação	Biblioteca Digital da USP - 2015.
Título	Desenvolvimento e validação de metodologias para quantificação de 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) em comprimidos de ecstasy por cromatografia gasosa e ressonância magnética nuclear.
Autor	Almeida, N. S.

Objetivos	Desenvolver e validar os métodos de quantificação de MDMA em comprimidos por cromatografia gasosa com detector por ionização em chama (CG-DIC) e por ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de 1 H).
Base de dados/Periódico/Ano de publicação	Repositório da UnB – 2016.
Título	Deteção de opiáceos em sangue post-mortem por cromatografia líquida de alta eficiência com deteção eletroquímica usando microextração em seringa empacotada.
Autor	Figueirinha, D. C.
Objetivos	Deteção e quantificação de MOR, COD e 6- MAM em amostras de sangue post-mortem.
Base de dados/Periódico/Ano de publicação	Repositório da Universidade da Beira Interior – 2014.
Título	Simultaneous determination in hair of multiclass drugs of abuse (including THC) by ultra-high performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry..
Autor	Di Corcia et al.
Objetivos	Desenvolver e validar um sistema multiclasse sensível, e método de triagem multiresidual para drogas de abuso ou metabólitos em amostras de cabelo usando UHPLC–MS/MS.

Base de dados/Periódico/Ano de publicação	Science Direct - Journal of Chromatography B – 2012.
Título	Estudo de estabilidade de anfetaminas e produtos de biotransformação de cocaína e tetraidrocanabinol em amostras de urina seca em papel (dried urine spots).
Autor	Mendes, F. A.
Objetivos	Desenvolver, validar e aplicar métodos de extração e determinação de analitos utilizando cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas (UPLC-MS/MS).
Base de dados/Periódico/Ano de publicação	Repositório da USP – 2021.
Título	<i>Fingerprinting de Cocaína: Um Estudo do Perfil Químico no Estado do Espírito Santo</i>
Autor	Souza, L. M.
Objetivos	Implantar novos métodos analíticos para análise do perfil químico da cocaína apreendidas pela Polícia Civil do Estado do Espírito Santo usando técnicas espectroscópicas (ATR-FTIR) e cromatográficas (GC-MS).
Base de dados/Periódico/Ano de publicação	Repositório da UFES – 2014.
Título	Contributo da Química Forense na Detecção de Drogas de Abuso

Autor	Gomes, M. S.
Objetivos	Análise, através de revisão bibliográfica, da evolução do consumo de drogas ao longo do tempo, dos seus efeitos no homem e, inevitavelmente, as consequências que isso representa.
Base de dados/Periódico/Ano de publicação	Repositório da Universidade de Lisboa – 2013.
Título	Desenvolvimento de método para determinação de anfetaminas e benzoilecgonina em amostras de cabelo por LC-MS/MS.
Autor	Paulo, B. F. P.
Objetivos	Desenvolver um método para detecção e quantificação de benzoilecgonina (BE) e drogas tipo anfetaminas em amostras de cabelo, com simples preparo, eficiente e aplicável à rotina laboratorial.
Base de dados/Periódico/Ano de publicação	Repositório da UFMG – 2017.
Título	<i>Designer drugs</i>: aspectos analíticos e biológicos.
Autor	Garcia et al.
Objetivos	Realizar uma revisão da literatura a respeito dos métodos validados, bem como das matrizes convencionais e alternativas atualmente utilizadas para a correta identificação de designer drugs.

Base de dados/Periódico/Ano de publicação	SciELO – Química Nova – 2012.
Título	Análise post-mortem de cocaína em cabelo utilizando a técnica de LC-MS/MS.
Autor	Borgo, A. P.
Objetivos	Desenvolver e validar um método analítico simples e rápido para extração e quantificação de cocaína e seus metabólitos (benzoilecgonina e cocaetileno) em amostras de cabelo, pela técnica LC-MS/MS.
Base de dados/Periódico/Ano de publicação	Repositório da Universidade Estadual de Campinas – 2016.
Título	Hair Testing for Classic Drugs of Abuse to Monitor Cocaine Use Disorder in Patients Following Transcranial Magnetic Stimulation Protocol Treatment.
Autor	Rotolo et al.
Objetivos	Analisar se o cabelo pode representar uma ferramenta válida para rastrear as melhorias clínicas em uma população de pacientes com transtorno por uso de cocaína (CocUD) que foram submetidos a um teste magnético transcraniano repetitivo tratamento de estimulação (rTMS).
Base de dados/Periódico/Ano de publicação	PubMed – Biology – 2021.

Título	Detection of 11-nor-9-carboxy-tetrahydrocannabinol in the hair of drug abusers by LC-MS/MS analysis. Forensic Science International
Autor	Cho et al.
Objetivos	Mostrar a possibilidade de substituir GC-MS/MS.
Base de dados/Periódico/Ano de publicação	Science Direct - Forensic Science International – 2018.
Título	Relatório de estágio supervisionado desenvolvido no Instituto Geral de Perícias na cidade de Florianópolis - Santa Catarina.
Autor	Santos, J. T.
Objetivos	Efetuar a análise e identificação dos compostos THC (delta-9-tetra-hidrocanabinol, encontrado na maconha), cocaína, MDMA e MDA em amostras apreendidas no estado de Santa Catarina.
Base de dados/Periódico/Ano de publicação	Repositório da Universidade Federal de Santa Catarina – 2019.
Título	Mercado de cromatografia líquida de alta performance (HPLC) – crescimento, tendências, impacto do COVID-19 e previsões.
Autor	Mordor Intelligence.
Objetivos	Apresentar uma previsão sobre o mercado de HPLC.

Base de dados/Periódico/Ano de publicação	Site da empresa – 2023.
Título	Advances in drugs of abuse testing.
Autor	Tamama, K.
Objetivos	Discutir matrizes e novas técnicas de análise de drogas.
Base de dados/Periódico/Ano de publicação	Science Direct – Clinica Chimica Acta – 2021.

Nos estudos de Garcia e colaboradores (2012), é elucidado que a análise do cabelo como matriz normalmente começa com uma triagem geral por imunoenaios, seguida de uma confirmação através de cromatografia. A CG/EM é a ferramenta analítica mais utilizada para determinação de drogas em cabelo. No entanto, a CLAE/EM tem sido cada vez mais importante na determinação de drogas nesta matriz, devido à sua maior sensibilidade para compostos termolábeis, gerando menores limites de detecção e quantificação e, além disso, não são necessárias derivatizações para realização desta análise. No entanto, antes da análise cromatográfica, os analitos devem ser extraídos da matriz e concentrados em um solvente que seja compatível com os instrumentos analíticos. Não há método universal para extrair os analitos da matriz capilar. Este depende da estabilidade e da natureza química do composto em particular (GARCIA et al, 2012).

O sistema de introdução de amostras para GC-MS na maioria das vezes é automatizado para lidar com até 100 amostras por execução de análise. Essa é uma consideração importante para os cientistas forenses que precisam trabalhar com um grande número de amostras. Vantagens adicionais incluem o fato de o instrumento ter um custo relativamente baixo e as bibliotecas de identificação de drogas estarem prontamente disponíveis. Está em conformidade com as recomendações do Scientific Working Group for the Analysis of Seized Drugs (SWGDRUG), na medida em que combina convenientemente os métodos de Categoria A e de Categoria B. Porém, o GC-MS é limitado a analitos que sejam voláteis e termicamente lábeis, mas também podem suportar as condições de particionamento do cromatógrafo a gás (SANTOS, 2019)

A análise de COC e metabólitos por GC/MS é bem estabelecido, porém, requer uma etapa crítica de preparo de amostra, a derivatização do analito e seus metabólitos correspondentes, etapa esta que pode introduzir excessos de derivatizantes agressivos para o sistema analítico gerando contaminação do sistema. Na análise por LC-ESI-MS, uma característica importante das moléculas de interesse é a presença de um grupo amina básica que oferece um sítio de protonação o qual apresenta uma excelente sensibilidade. Além do mais a análise de cocaína e metabolitos por esta técnica mostra uma grande vantagem a eliminação da etapa de derivatização (PASSAGLI. apud BORGIO, 2016).

A GC-MS é uma técnica de detecção bastante utilizada na determinação de canabinóides em cabelo. Alves (2015), utilizou esta técnica com ponteiras de extração descartáveis (DPX), alegando que, uma vez que a concentração de canabinóides no cabelo é pequena, as ponteiras DPX podem representar uma opção alternativa à utilização dos cartuchos de extração em fase

sólida tradicionais. O método apresentou excelente sensibilidade e seletividade para os testes confirmatórios de cocaína e metabólitos em cabelo, apresentando também boa correlação entre os resultados das análises obtidas com o método GC-MS de referência utilizado. Em contrapartida, Cho e colaboradores (2018), realizaram um estudo onde foi desenvolvido e validado um método de LC-MS/MS para a detecção de THC-COOH no cabelo. Este método foi aplicado com sucesso na análise de amostras de cabelo, e mostrou a possibilidade de substituir o sistema GC-MS/MS existente. Embora o LOQ deste método (0,1 pg/mg) tenha sido maior do que o de GC-MS/MS, o método apresentado é mais conveniente, pois não requer a etapa de derivatização que é necessária ao utilizar a cromatografia gasosa.

No geral, uma boa técnica analítica, e em especial para aplicações forenses, deve ser simples e de rápida execução, gerando resultados confiáveis, além de atender as exigências normativas. Para demonstrar que um método é adequado e garantir a qualidade das medidas e a confiabilidade estatística dos cálculos envolvidos no seu processamento este deve ser submetido ao processo de validação. A confirmação que o método pode ser inserido nas operações de rotina de um laboratório e a definição do seu alcance são feitas quando alguns parâmetros qualitativos e quantitativos, conhecidos como figuras de mérito, são determinados. Dentre as figuras de mérito descritas na literatura especializada e que se aplicam à validação de análises químicas forenses estão: linearidade, seletividade, precisão, exatidão, limites de detecção e quantificação, robustez e estimativa da incerteza da medição (ALMEIDA, 2016)

Paulo (2017), desenvolveu e otimizou um método para quantificação de benzoilecgonina, anfetamina, metanfetamina, MDA, MDMA e MDEA em amostras de cabelos por cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas. O método desenvolvido é simples, eficiente e de fácil adaptação à rotina laboratorial. Foi validado com êxito, apresentando boa seletividade, especificidade e imprecisão menor do que 11,4% em todos os níveis de concentração avaliados. O método também apresentou boa sensibilidade com limites de detecção e quantificação de 0,012 ng mg⁻¹ e 0,020 ng mg⁻¹, respectivamente, possibilitando sua aplicação para análise confirmatória de drogas do tipo anfetaminas. Almeida (2021), ressalta que várias técnicas analíticas podem ser utilizadas para a identificação e quantificação de anfetaminas. A cromatografia gasosa (CG) é uma das técnicas mais utilizadas e pode estar acoplada a diversos detectores para essa análise, como à espectrometria de massas (EM). Entretanto, a cromatografia líquida de alta eficiência com detecção por fluorescência (CLAE-DF) é outro tipo de cromatografia que também pode ser empregada.

Figueirinha (2014), desenvolveu um método analítico específico, de fácil e rápida execução, baseado na microextração em seringa empacotada e análise por cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a um detetor eletroquímico coulométrico para determinação quantitativa e qualitativa de morfina, codeína e 6-monoacetilmorfina em amostras de sangue post-mortem. A metodologia apresentada revelou ser seletiva, sensível, precisa, exata e linear dentro do intervalo de concentrações estudado segundo os critérios internacionalmente aceites da FDA e ICH para validação de métodos bioanalíticos.

Em um outro estudo realizado por Di Corcia et al (2012), foi relatado à determinação quantitativa de 13 drogas de abuso e de seus metabólitos, sendo estas: morfina, codeína, anfetamina, 6-MAM, MDA, metanfetamina, MDMA, MDEA, benzoilecgonina, cocaína, buprenorfina, metadona e THC, em amostras de cabelo humano, por meio da HPLC-MS. O estudo ressalta que a utilização desta tecnologia reduziu drasticamente o tempo necessário para a análise instrumental, sem sacrificar a resolução cromatográfica, nem a exatidão e precisão para determinações quantitativas. Em geral, o alto rendimento de amostra alcançável pelo método descrito, reduz consideravelmente o custo geral da análise, tornando-o acessível, especialmente para administrações em testes no local de trabalho. Além disso, os desempenhos analíticos são altos e relativamente uniformes para todos os analitos, de modo que o presente protocolo pode encontrar fácil aplicação em análise de rotina para investigações toxicológicas.

Koster e colaboradores (2014), também desenvolveram um método utilizando HPLC-MS onde foi possível detectar e confirmar 17 substâncias, incluindo THC, dentro de uma corrida analítica de 4,8 minutos. A análise de rotina contínua provou que o método desenvolvido utilizando o cabelo como matriz biológica é confiável e com boa replicabilidade. Mendes (2021), utilizou um método desenvolvido que utiliza pouco solvente, onde este às especificações de validação e manteve a estabilidade das anfetaminas, COC, BZE, AEME e CET, mesmo em temperaturas altas, por pelo menos 32 dias, e ainda ressalta que o THCCOOH e THCCOOH-glu são moléculas não muito compatíveis com a técnica desenvolvida, uma vez que estas substâncias tendem a ficar agregadas no papel.

Nos estudos de Souza (2014), foram realizados testes colorimétricos e testes a partir de técnicas cromatográficas. Utilizando o GC/MS foi possível identificar a presença de cocaína e outros ingredientes ativos como: fenacetina, lidocaína e cafeína; além da cocaína e cis e trans-cinamoilcocaína.

Borgo (2016), descreve em seu trabalho um método por LC-MS/MS utilizando acetato de etila como solvente extrator, onde as condições cromatográficas utilizadas (Tabela 6) permitiram a separação e identificação dos compostos em um tempo menor que 10 minutos o que acaba sendo vantajoso quando se trata em análises rápidas e conseqüentemente reduzido consumo de solventes. O método mostrou-se rápido, eficiente e seletivo para quantificação de COC e seus metabólitos em cabelos sendo viável para fins de documentar o uso retrospectivo e/ou crônico a cocaína para os mais diversos fins de aplicação. Podendo ser aplicado em várias ocasiões como no ambiente de trabalho, clínico, forense, epidemiológico, esporte entre outros.

Tabela 6. Condições do sistema cromatográfico.

Parâmetros	Condições cromatográficas
Coluna	Kinetex® 2,6 µm C18 100 Å (100 mm x 3.0 mm)
Fase Móvel	A: (5mM de formiato de amônio + 0,1% ácido fórmico) B: (Acetonitrila + 0,1% Ácido fórmico)
Eluição	Gradiente
Vazão	0,45 mL min ⁻¹
Volume de Injeção	5 µL

Fonte: Borgo, 2016.

Em estudos recentes de Rotolo e colaboradores (2021), foi possível desenvolver um método utilizando LC-MS/MS para a determinação simultânea de 13 drogas de abuso em cabelo. O método é simples, rápido e robusto. Este método foi aplicado em amostras reais de cabelo coletados de pacientes com transtorno de uso de cocaína que foram submetidos a tratamentos inovadores de dependência. Apesar dos resultados serem provenientes de um número muito pequeno de pacientes, é sugerido que esta metodologia possa ser considerada como uma medida de apoio, para avaliar a diminuição do consumo de cocaína e mudanças nos padrões de uso de drogas.

De acordo com Harris (2012), os especialistas em cromatografia normalmente optam pela cromatografia a gás em vez da líquida quando se deve escolher uma delas. Isso se deve ao fato de a cromatografia a gás ser, em geral, de menor custo e gerar uma quantidade muito menor de resíduos. Porém, nos últimos anos a CLAE vem sendo muito utilizada em estudos e pesquisas, se mostrando como uma técnica essencial para a análise de drogas de abuso.

Na tabela 6 é possível observar as vantagens e desvantagens de cada técnica cromatográfica utilizando espectrofotometria de massa.

Tabela 7. Prós e contras de cada tipo de espectrometria de massa para testes de drogas de abuso.

Técnica	Prós	Contras
GC/MS	<ul style="list-style-type: none"> • Padrão ouro tradicional no teste confirmatório de drogas • Resultados para comparação disponíveis na maioria das livrarias sobre espectro de massa • Utilizável para detectar outras drogas abrangente durante triagem 	<ul style="list-style-type: none"> • Os analitos precisam ser pequenos, apolar, termoestável e volátil. • É necessária derivatização química para analisar compostos polares • Extração extensa necessário como pré-tratamento
HPLC/MS	<ul style="list-style-type: none"> • Novo padrão ouro para teste confirmatório de drogas • Possibilidade de analisar compostos não voláteis e com grande peso molecular sem derivatização química 	<ul style="list-style-type: none"> • Não é adequado para drogas não direcionadas durante triagem • Suscetível à efeito matriz (supressão de íons em especial)

Fonte: Traduzido e adaptado de Tamama, 2021.

A espectrometria de massas é utilizada para o estudo de massa de átomos, moléculas ou fragmentos de moléculas. Está frequentemente associado a cromatografia gasosa e cromatografia líquida. Entretanto, o método que apresenta mais vantagens adicionais é a HPLC, já que existem duas fases cromatográficas de interação seletiva com as moléculas da amostra e o GC apenas uma fase e maior variedade de possíveis mecanismos de separação. A cromatografia líquida de alta eficiência acoplada ao MS é atualmente a tecnologia de maior eficiência química aplicada à criminalística. Estas técnicas de separação detectam e identificam de maneira detalhada e segura compostos químicos, aliadas a uma elevada sensibilidade, rapidez de análise e capacidade de estudo de amostras complexas nas ciências forenses (GOMES, 2015).

6. CONCLUSÃO

O uso indiscriminado de drogas de abuso a anos tem-se mostrado um problema social e a prática de crimes se torna mais suscetível por usuários dependentes. Grande parte das drogas de abuso causam efeitos depressores no sistema nervoso central, alteram o estado de consciência e acarretam modificações físicas e emocionais, que resultam em um possível aumento da criminalidade na sociedade. As análises de drogas de abuso através de matrizes biológicas é uma prática bem difundida e estabelecida na área da toxicologia forense. As técnicas cromatográficas são uma ferramenta imprescindível para análise de drogas de abuso e o cabelo como matriz biológica apresenta um papel muito importante na validação de testes toxicológicos, visto que essa matriz possui uma larga janela de detecção de drogas. Os métodos desenvolvidos para identificação e quantificação que foram apresentados atendem aos parâmetros estabelecidos para uma validação analítica, podendo, portanto, serem considerados validados. Além de serem adequados para a finalidade para a qual foram propostos. A cromatografia gasosa por muitos anos foi a técnica mais utilizada para determinação e quantificação de drogas, entretanto, a cromatografia líquida de alta eficiência mostrou-se bastante eficiente e é muito discutida em trabalhos científicos. As duas técnicas são interessantes, porém, a seleção do método analítico deve ser feita perante as alternativas disponíveis, tendo sempre em conta a sensibilidade, especificidade, precisão e exatidão dos métodos. Além disso, quanto mais sensível for a tecnologia empregue, menor será a quantidade de amostra necessária para a análise, e isso irá permitir que mais testes sejam realizados sobre a mesma amostra recolhida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CHROMATOX. **Exame toxicológico de cabelo: saiba como é feito e quais drogas detecta.** ChromaTox, 2021. Disponível em: <https://www.chromatox.com.br/blog/exame-toxicologico/teste-toxicologico-no-cabelo>. Acesso em: 24 de janeiro de 2023.

ALVES, M. N. R. **Análise de canabinóides e cocaínicos em amostras de cabelo e sua correlação com sintomas psiquiátricos.** Tese de doutorado, Univesidade de São Paulo. Ribeirão Preto, 2015. Disponível em: <https://teses.usp.br/teses/disponiveis/60/60134/tde-10082015-082913/pt-br.php>. Acesso em: 24 de janeiro de 2023.

ALMEIDA, N. S. **Desenvolvimento e validação de metodologias para quantificação de 3,4-metilenodioximetanfetamina (mdma) em comprimidos de ecstasy por cromatografia gasosa e ressonância magnética nuclear.** Dissertação de mestrado, Universidade de Brasília, Brasília - DF, 2016. Disponível em: <https://repositorio.unb.br/handle/10482/20723>. Acesso em 24 de janeiro de 2023.

AMORIM, A. F. V. **Métodos Cromatográficos.** 1 ed. Fortaleza, 2019. Disponível em: <https://educapes.capes.gov.br/bitstream/capes/559763/2/Livro%20M%C3%A9todos%20Cromatogr%C3%A1ficos.pdf>. Acesso em 21 de janeiro de 2023.

BORGO, A. P. **Análise post-mortem de cocaína em cabelo utilizando a técnica de LC-MS/MS.** Dissertação de mestrado. Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2016. Disponível em: <https://repositorio.unicamp.br/acervo/detalhe/964864>. Acesso em 10 de dezembro de 2022.

BORDIN, D. C. M. et al. **Técnicas de preparo de amostras biológicas com interesse forense.** Scientia Chromatographica 2015; v 7. n 2. p 125-143. DOI: /10.4322/sc.2015.022. Disponível em: <https://www.iicweb.org/scientiachromatographica.com/files/v7n2a04.pdf>. Acesso em: 14 de novembro de 2022.

BRASIL. **Lei nº 13.103, de 02 de março de 2015. Dispõe sobre o exercício da profissão de motorista [...].** Brasília, DF, 2015. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2015-2018/2015/lei/113103.htm. Acesso em: 24 de janeiro de 2023.

BICCA, C. et al. **Abuso e Dependência dos Opioides e Opiáceos.** Projeto Diretrizes - Associação Médica Brasileira, 2012. Disponível em:

https://amb.org.br/files/_BibliotecaAntiga/abuso_e_dependencia_de_opioides.pdf. Acesso em: 21 de janeiro de 2023.

CHO, H. S. et al. **Detection of 11-nor-9-carboxy-tetrahydrocannabinol in the hair of drug abusers by LC-MS/MS analysis. Forensic Science International.** v 295. p. 2019-225, 2019. DOI: 10.1016/j.forsciint.2018.12.013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30600116/>. Acesso em: 21 de janeiro de 2023.

CALIGIORNE, S. M.; MARINHO, P. A. **Cocaína: aspectos históricos, toxicológicos e analíticos – uma revisão.** Revista Criminalística e Medicina legal, v. 1, n.1, p. 34-45, 2016. Disponível em: <http://revistacml.com.br/2017/01/10/cocaina-aspectos-historicos-toxicologicos-e-analiticos-uma-revisao/>. Acesso em: 14 de novembro de 2022.

CUNHA, M. M. et al. **Eficiência do método de espectrometria de massas em drogas de abuso.** Estudos, Goiânia. v. 42, n.4, p. 409-423, 2015. Disponível em: <https://curt.link/qS12gQ>. Acesso em: 14 de novembro de 2022.

DINIS-OLIVEIRA, E. J. et al. **Collection of biological samples in forensic toxicology.** Toxicology Mechanisms and Methods. v 20. n 7. p 363–414, 2010. DOI: 10.3109/15376516.2010.497976. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20615091/>. Acesso em: 21 de janeiro de 2023.

DI CORCIA, D. et al. **Simultaneous determination in hair of multiclass drugs of abuse (including THC) by ultra-high performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry.** Journal of Chromatography B, v 899. p 154–159, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22626893/>. Acesso em: 21 de janeiro de 2023.

FIGUEIRINHA, D. C. **Deteção de opiáceos em sangue post-mortem por cromatografia líquida de alta eficiência com deteção eletroquímica usando microextração em seringa empacotada.** Dissertação de mestrado. Universidade da Beira Interior, Covilhã, 2014. Disponível em: <https://ubibliorum.ubi.pt/handle/10400.6/4789>. Acesso em: 21 de janeiro de 2023.

GARCIA, S. C. et al. **Designer drugs: aspectos analíticos e biológicos.** Quim. Nova, v. 35, n. 1, p 149-158, 2012. DOI:10.1590/S0100-40422012000100027. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/kwQzxs95mjHmfGB5HR3hPfC/?lang=pt>. Acesso em 10 de janeiro de 2023.

GOMES, M. S. **Contributo da Química Forense na Detecção de Drogas de Abuso.** Dissertação de mestrado, Lisboa, 2013. Disponível em: https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/10074/1/ulfc105875_tm_Miriam_Gomes.pdf. Acesso em: 11 de novembro de 2022.

HIGASHIKAWA, Y.; SUZUKI, S. **Studies on 1-(2-phenethyl)-4-(N propionylanilino)piperidine (fentanyl) and its related compounds. VI. Structure–analgesic activity relationship for fentanyl, methyl-substituted fentanyls and other analogues.** Forensic Toxicology. v 26, p 1-5, 2008. DOI: 10.1007/s11419-007-0039-1. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11419-007-0039-1>. Acesso em: 10 de dezembro de 2022.

HARRIS, D. C. **Análise Química Quantitativa.** 8ª Ed. Rio de Janeiro: LTC, 2012.

INABA, D. S.; COHEN. W. E. **Upper Downers and All Arounders. Physical and Mental Effects of Psychoactive Drugs.** 6ª Ed. CNS Productions: Medford, 2007.

KOSTER, R. A. et al. **Fast and highly delective LC-MS/MS screening for THC and 16 other abused drugs and metabolites in human hair to monitor patients for drug abuse.** Theapeutic Drug Monitoring, v 36. n 2. 234-243, 2014. Disponível em: . Acesso em: 10 de dezembro de 2022.

LABET. **Como funciona o exame toxicológico com análise da queratina?** Labet Exames Toxicológicos, 2019. Disponível em: <https://exametoxicologico.labet.com.br/como-funciona-o-exame-toxicologico-com-analise-da-queratina/>. Acesso em: 24 de janeiro de 2023.

LANÇAS, F. M. **A Cromatografia Líquida Moderna e a Espectrometria de Massas: finalmente “compatíveis”.** Scientia chromatographica, v. 1, n. 2, p. 35-61. 2009. Disponível em: <https://www.iicweb.org/scientiachromatographica.com/files/v1n2a4.pdf>. Acesso em: 10 de dezembro de 2022.

LISBOA, F. N. **O uso de drogas ilícitas habitualmente ou em serviço.** Monografia, Universidade do Vale do Itajaí, São José, 2011. Disponível em: <http://siaibib01.univali.br/pdf/Fernanda%20Nascimento%20Lisboa.pdf>. Acesso em 10 de dezembro de 2022.

MESSIAS, M. et al. **Análise Forense: Pesquisa de Drogas Vegetais Interferentes de Testes Colorimétricos para Identificação dos Canabinóides da Maconha.** Química Nova, v. 35, n. 10, p. 2040 – 2043, 2012. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/qn/a/YqKJmDLr3HPwtrkjdzwbCHH/?lang=pt>. Acesso em: 10 de dezembro de 2022.

MENDES, F. A. fentermina. **Estudo de estabilidade de anfetaminas e produtos de biotransformação de cocaína e tetraidrocannabinol em amostras de urina seca em papel (dried urine spots)**. Dissertação de mestrado, Universidade de São Paulo, 2021. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9143/tde-04022022-155512/pt-br.php>. Acesso em: 23 de janeiro de 2022.

MOURA, S. S. **O USO DE DROGAS ENTRE ESTUDANTES UNIVERSITÁRIOS: uma revisão integrativa**. Monografia, Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2017. Disponível em: <https://app.uff.br/riuff/bitstream/handle/1/3592/TCC%20Samara%20Silva%20Moura.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 24 de janeiro de 2023.

MORDOR INTELLIGENCE. **Mercado de cromatografia líquida de alta performance (HPLC) – crescimento, tendências, impacto do COVID-19 e previsões**. 2023. Disponível em: <https://www.mordorintelligence.com/pt/industry-reports/high-performance-liquid-chromatography-market>. Acesso em 01 de abril de 2023.

MARANGONI, S. R.; OLIVEIRA, M. L.F. **Fatores desencadeantes do uso de drogas de abuso em mulheres**. Texto Contexto Enfermagem, Florianópolis, n. 22, p. 662, 2013. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/tce/a/xSnGHZBztw9G6ZhtLdRdmJD/?lang=pt>. Acesso em: 21 de janeiro de 2023.

NEVES, J. R. **Análise toxicológica de opioides em contexto forense**. Dissertação de mestrado, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2016. Disponível em: https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/5811/1/PPG_25546.pdf. Acesso em: 10 de dezembro de 2022.

PAULO, B. F. P. **Desenvolvimento de método para determinação de anfetaminas e benzoilecgonina em amostras de cabelo por LC-MS/MS**. Dissertação de mestrado, Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, 2017. Disponível em: https://bdtd.ibict.br/vufind/Record/UFMG_8496c7e832099f498fd9cb875befea98. Acesso em: 21 de janeiro de 2023.

QUIMICA JR **Cromatografia: Qual seu papel nas análises químicas?** Química Jr. 2020. Disponível em: <https://quimicajr.com.br/blog/cromatografia-qual-seu-papel-nas-analises-quimicas/>. Acesso em 05 de abril de 2023.

ROTOLO, M. C. et al. Hair Testing for Classic Drugs of Abuse to Monitor Cocaine Use Disorder in Patients Following Transcranial Magnetic Stimulation Protocol Treatment. *Biology*. n. 10. n. 403. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34062953/>. Acesso em 01 de abril de 2023.

RIBEIRO, J. A. C. **A Cannabis e suas aplicações terapêuticas**. Dissertação de mestrado. Universidade Fernando Pessoa, Faculdade de Ciências da Saúde, Porto, 2014. Disponível em: https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4828/1/PPG_20204.pdf. Acesso em 21 de janeiro de 2023.

SANAR. **Resumo de morfina: mecanismos de ação e farmacocinética**. Sanar, 2021. Disponível em: <https://www.sanarmed.com/resumo-de-morfina-mecanismos-de-acao-farmacocinetica-indicacoes-e-mais>. Acesso em: 21 de janeiro de 2023.

SANTOS, J. T. **Relatório de estágio supervisionado desenvolvido no Instituto Geral de Perícias na cidade de Florianópolis - Santa Catarina**. Projeto de Estágio Supervisionado, Universidade Federal de Santa Catarina, 2019. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/202615/Relat%C3%B3rio%20de%20Est%C3%A1gio.pdf?sequence=1>. Acesso em: 01 de abril de 2023.

SOUZA, L. M. **Fingerprinting de Cocaína: Um Estudo do Perfil Químico no Estado do Espírito Santo**. Dissertação de mestrado, Universidade Federal do Espírito Santo, 2014. Disponível em: <https://repositorio.ufes.br/handle/10/1839>. Acesos em: 28 de novembro de 2022.

SKOOG, D. A. **Fundamentos de Química Analítica**. 8ª Ed. Editora Thomson, 2006.

SOUSA, L. R. P. **A química forense na detecção de drogas de abuso**, 2011. Universidade Católica de Goiás. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/267709594_A_QUIMICA_FORENSE_NA_DETECCAO_DE_DROGAS_DE_ABUSO. Acesso em 10 de dezembro de 2022.

SEMEAR, **Relatório Mundial sobre Drogas 2020: Breves Considerações da Coordenação do Comitê do MPPR de Enfrentamento às Drogas**. Ministério Público do Estado do Paraná. Curitiba, Paraná. 2020. Disponível em: http://www.tjmt.jus.br/intranet.arq/cms/grupopaginas/105/1218/Relatorio_Mundial_Drogas_2020_-_SITE_-_Jose_Mauricio.pdf. Acesso em 10 de dezembro de 2022.

TAMAMA, K. **Advances in drugs of abuse testing**. Clinica Chimica Acta. v. 514, p. 40-57, 2021. DOI: 10.1016/j.cca.2020.12.010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33333045/>. Acesso em 01 de abril de 2023.

UNODC. **World Drug Report**. United Nations Office Drugs and Crime, 2022. Disponível em: <https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/world-drug-report-2022.html>. Acesso em: 24 de janeiro de 2023.

UNESP. **CROMATOGRAFIA LÍQUIDA**. Centro de Assistência Toxicológica, 2023. Disponível em: <https://ceatox.ibb.unesp.br/padrao.php?id=15>. Acesso em 05 de abril de 2023.

VELHO, J. A. et al. **Ciências Forenses: uma introdução às principais áreas da criminalística moderna**. Campinas – SP; Editora Millenium, 2012.

VOLKOW N. D. et al. **Prevention and Treatment of Opioid Misuse and Addiction: A Review**. JAMA Psychiatry. v. 76, n. 2, p. 208-216. 2018. DOI:10.1001/jamapsychiatry.2018.3126. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30516809/>. Acesso em: 21 de janeiro de 2023.

YONAMINE, M. A. **Saliva como espécime biológica para monitorar o uso de álcool, anfetamina, metanfetamina, cocaína e maconha por motoristas profissionais**. Tese de Doutorado, Universidade de São Paulo. SP, 2004. Disponível em: . Acesso em: 14 de novembro de 2022.