

CDTec  G-BIOTEC


**Métodos de investigação toxicológica de intoxicação de fármacos/drogas**

Profª Lucielli Savegnago

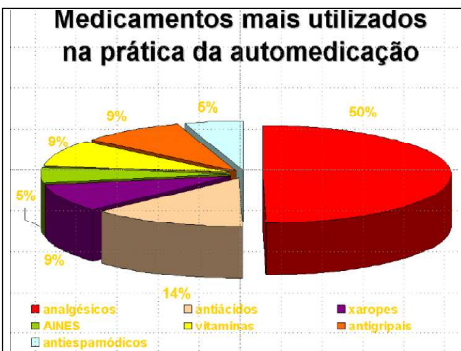

**Resumo**

- 1) Estimulantes: anfetaminas, cocaína
- 2) Opiáceos: heroína, morfina e codeína
- 3) Depressores do SNC: barbitúricos, benzodiazepínicos, etanol e inalantes
- 4) Cannabis: THC (maconha)
- 5) Gases

**Não adianta apontar os fatos. É preciso prová-los.**



Perito criminal






Idade	Medicamento
0-4 ANOS	AMOXICILINA
4-12 ANOS	METILFENIDAT
12-18 ANOS	ANFETAMINAS
18-24 ANOS	ENERGÉTICOS
24-38 ANOS	AGENTES PARA DISFUNÇÃO ERÉTIL
38-65 ANOS	RAFITEDINA
+ 65 ANOS	FLUORETINA, OMEPRAZOL, TOXINA BOTULÍNICA, TODOS ELES

**Anfetaminas**

CCN(CC)C(=O)c1ccccc1  
 Dietilpropiona

CCN(CC)C(=O)c1ccccc1  
 Femproporex

  
 Controle de peso

  
 Motoristas de caminhão

**ESTIMULANTES**

Cocaína, anfetaminas e análogos

**Anfetaminas**

- Sintetizada em 1887
- Psicoestimulante em 1927
- Terapêutica na década de 30.



### ANFETAMINAS e ANÁLOGOS

**Exemplos**

→ Anfetaminas:

- Metilfenidato (Ritalina®)
- Anorexígenos (anfepromona, femproporex, etc.)

→ Methamphetamine: Speed, Ice, "Pervitin"

→ MDMA: ecstasy

www.cassiescorner.bizland.com/drugs

### ANFETAMINA e ANÁLOGOS

**Via de uso:**

- ✓ Geralmente de uso oral
- ✓ IV ou fumada, pura ou misturada a outras drogas

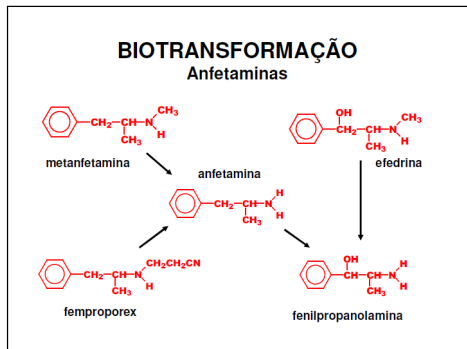
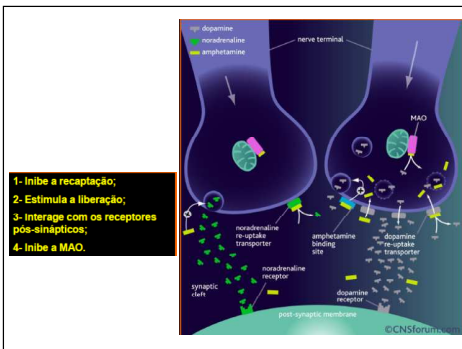
**Mecanismo de ação:**

- ✓ Bloqueio da recaptação das catecolaminas

**Quadro Clínico:**

**Síndrome adrenérgica prolongada**

- ✓ Ilusões, paranóia
- ✓ Taquicardia, hipertensão
- ✓ Hipertermia,
- ✓ Hiper-reflexia, midríase, convulsões, coma



### EFEITOS COMPORTAMENTAIS

- 1- LOQUACIDADE
- 2- INQUIETAÇÃO
- 3- ANGÚSTIA
- 4- IRRITABILIDADE
- 5- CONFUSÃO MENTAL
- 6- ALUCINAÇÕES

### EFEITOS FÍSICOS

- 1- PUPILAS DILATADAS
- 2- MUCOSAS RESSECADAS
- 3- TAQUICARDIA
- 4- TREMORES
- 5- HIPERTENSÃO

### METANFETAMINA

CN(C)C(C)Cc1ccccc1

Conhecida no mercado ilícito pelos nomes de "speed", "cristal" e "ice".

Década de 60-70

PERVITIN

"Ice" - "Cristal" (forma a ser fumada)

"Speed" (forma injetada)

### Anfetaminas

**Sinais e sintomas de abstinência**

- Fissura intensa
- Ansiedade
- Agitação
- Pesadelos
- Redução da energia
- Lentidão
- Humor depressivo

### METANFETAMINA

**10 Years of Meth Use**

This series of photos graphically illustrates the deterioration of a methamphetamine user over the course of 10 years.

Fonte: DEA - Drug Enforcement Administration



**ANFETAMINA e ANÁLOGOS**

**Diagnóstico:**

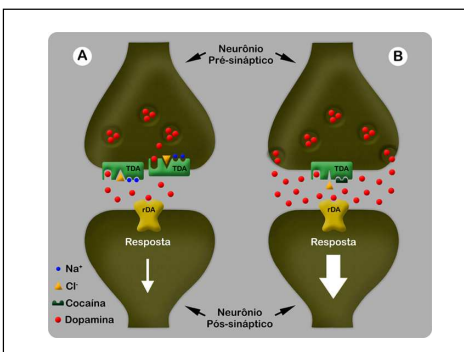
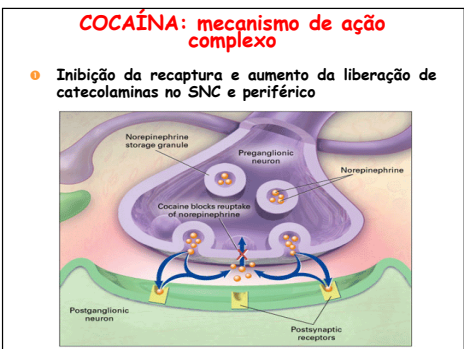
- ✓ História e exame físico
- ✓ Exame toxicológico (CCD) positivo

**Tratamento:**

- ✓ Medidas de descontaminação G.I. quando indicado
- ✓ A acidificação urinária pode ser útil.

**COCAÍNA**

- alcalóide de sabor amargo
- com propriedades anestésicas e vasoconstritoras
- extraído das folhas da *Erythroxylon coca* (nativa da América do Sul), conhecida como coca ou epadu (pelos índios brasileiros)
- nome químico: benzoilmetilecgonina



**PADRÕES DE USO**

- ✓ **Folhas de coca:** mascadas junto com substância alcalinizante ou sob forma de chá (forma tradicional nos países Andinos)  
Concentração: 0,5 a 1,5 %
- ✓ **Cloridrato de cocaína:** pó fino e branco; pode ser utilizado por via venosa ou aspirado (via nasal). Concentração: 15 a 75 %
- ✓ **Crack:** em forma em pedra, volatiliza quando aquecida; fumada em cachimbos rudimentares contendo de 50 a 150 mg da droga  
Concentração: 40 a 70%
- ✓ **Merla:** pasta da cocaína; também pode ser fumada  
Concentração: 40 a 71 %
- ✓ **Bazuko:** pasta obtida das primeiras fases de separação da cocaína das folhas da planta quando estas são tratadas com álcalis, solventes orgânicos (querosene ou gasolina) e ácido sulfúrico; contém muitas impurezas tóxicas e é fumada em cigarros (basukos)  
Concentração: 40 a 90%

**COCAÍNA: toxicidade**

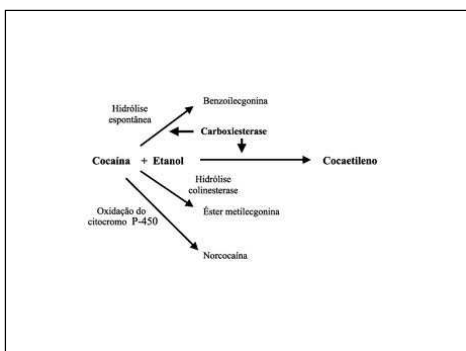
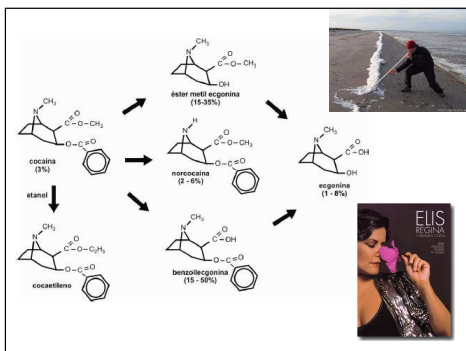
- Doses tóxicas são muito variáveis
- Dependem principalmente:
  - ✓ tolerância individual
  - ✓ via de administração (aspirada, fumada, injetada, etc)
- Doses letais podem variar de 20 mg IV até doses de 1400 mg VO

Uma "carreira" tem entre 30 a 40 mg  
Um "papelote" de pedra entre 100 e 150 mg

**COCAÍNA**

**Absorção, distribuição, biotransformação e excreção**

- Bem absorvida por todas as vias
- **Meia-vida: 30-60 minutos**
- Biotransformada no fígado e pelas esterases plasmáticas
- Excretada na urina sob forma de 4 subprodutos identificáveis
  - ecgonina,
  - ecgonina-metilester (sem atividade vasoconstritora),
  - norcaina (potente vasoconstritor) e o principal metabólito,
  - benzoilecgonina (detectável até 30 dias)



**COCAÍNA: diagnóstico clínico**

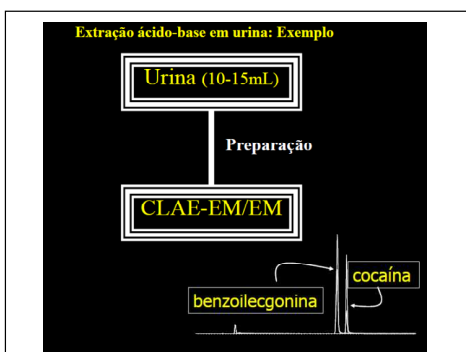
- Paciente adulto jovem que desenvolve síndrome adrenérgica de curta duração
- Agitação psicomotora
- Movimentos estereotipados
- Dor torácica
- Lesões de mucosa e de septo nasal



**COCAÍNA  
Diagnóstico Laboratorial específico**

CCD - Cromatografia de camada delgada - Positiva para metabólitos da cocaína em urina, mais especificamente BENZOILEGONINA até 60 horas da exposição (única) e até 30 dias (uso crônico).

Técnicas de antígeno/anticorpo ou espectrofotometria podem ser bem mais sensíveis, mas geralmente não são necessários na urgências.



**IDENTIFICAÇÃO DE COCAÍNA - TESTES COLORIMÉTRICOS**

Amostra: pó (branco cristalino)

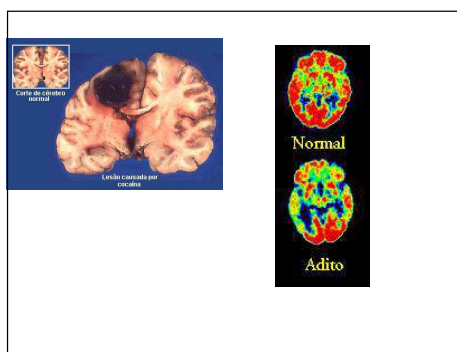
**Reação de Marquis**

1 mL de formaldeído a 40% em 20mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc.

- ⇒ Em uma lâmina escavada de porcelana, colocar uma pequena porção de pó e adicionar gotas do reativo de Marguis
- ⇒ Levar ao aquecimento
- ⇒ + se vermelho tijolo

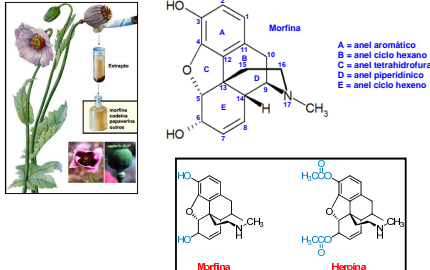
**Reação com hipoclorito de sódio**

- ⇒ Em uma lâmina escavada de vidro, ou em placa de Petri, colocar uma pequena porção de pó e adicionar gotas de hipoclorito de sódio.
- ⇒ Na presença de cocaína formar-se-á um precipitado branco flocoso (reação positiva).



**DEPRESSORES**

### OPIÓIDES



**Morfina**

A = anel aromático  
 B = anel ciclo hexano  
 C = anel tetrahidrofurano  
 D = anel piperidínico  
 E = anel ciclo hexano

**Morfina**      **Heroína**


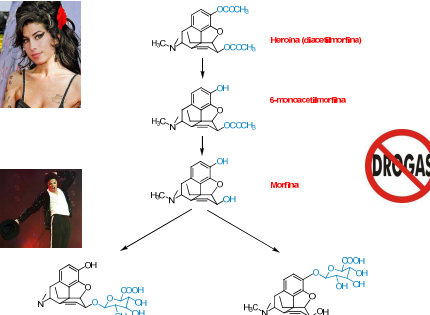
### OPIÓIDES

**Quadro clínico**

► **Triade clássica:**

**MIOSE, DEPRESSÃO RESPIRATÓRIA E COMA**

- Hipotensão
- Hipo ou hipertermia.
- Bradicardia, edema pulmonar

**Heroina (diacetilmorfina)**

↓

**6-acetilmorfina**

↓

**Morfina**

↓

**Morfina-6-gliconrídeo**      **Morfina-3-gliconrídeo**

**DROGAS**

### OPIÓIDES

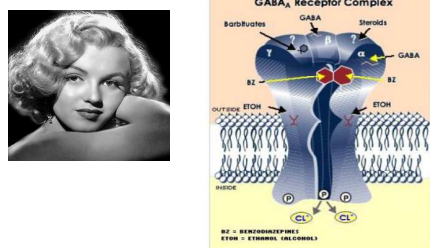
**Diagnóstico Laboratorial**

Cromatografia em camada delgada (CCD) positiva

**Tratamento**

- Descontaminação gastrointestinal, quando cabível
- Assistência respiratória e suporte hemodinâmico
- Caso depressão do sistema nervoso central e/ou insuficiência respiratória, utilizar naloxona (TRATAMENTO)

### Barbitúricos e Benzodiazepínicos



**GABA<sub>A</sub> Receptor Complex**

Barbitúricos, Benzodiazepínicos (BZ), EtOH, Cl<sup>-</sup>, GABA, Steroids

BZ = BENZODIAZEPÍNICOS  
 ETOH = ETANOL (ALCOÓLICO)

### Etanol

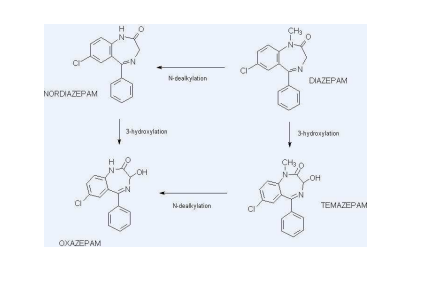
**Toxicidade**

Doses tóxicas muito variáveis, dependendo:

- ✓ Da tolerância individual
- ✓ Do uso concomitante de outros fármacos

**Toxicocinética**

- Absorção: 20% no estômago  
80% no intestino delgado
- Pico plasmático: em 30-90 minutos
- Atravessa a barreira cerebro-sangue e placentária
- Metabolizado pelo fígado → formação de acetaldeído
- ✓ Desidrogenase alcoólica



**NORDIAZEPAM**       **DIAZEPAM**

↓ 3-hydroxylation

**Oxazepam**      **TEMAZEPAM**

### Destino do etanol

- 80-90% oxidado no fígado
- Restante distribuído para os outros tecidos
- De 2 a 10% é expelido pela respiração ou excretado na urina

↓

**bafômetro**



dilcool presente no "bafô", é convertido em **ácido acético** conforme mostra a **reação**:

$$3C_2H_5OH + 2K_2Cr_2O_7 + 8H_2SO_4 \rightarrow 3CH_3COOH + 2Cr_2(SO_4)_3 + 2K_2SO_4 + 11H_2O$$

Nesta reação o etanol é convertido a ácido acético e o cromo, na forma de ion cromato (amarelo alaranjado) é transformado em Cr+3 (coloração verde). Quanto maior a concentração de álcool mais intensa é a coloração esverdeada obtida.



**0,2 g/l a 0,5 g/l** (concentração de gramas de álcool por litro de sangue)

- ✓ Relaxamento
- ✓ Sedação
- ✓ Diminuição da habilidade de emergir luzes em movimento
- ✓ Falha na percepção de distâncias

copo de cerveja OU copo pequeno de vinho OU dose pequena de uísque

Concentração sanguínea de etanol	Alterações comportamentais
Menor que 0,5 g/L	- Habitualmente não há alterações detectáveis. Pode haver alguma incoerência motora.
Entre 0,50 e 0,75 g/L	- Efeito anestésico, sensação de relaxamento, ligeira mas evidente incoerência motora.
Entre 0,75 e 1,0 g/L	- Aumento da loquacidade
Entre 1,0 e 1,5 g/L	- Alteração evidente no estado de ânimo e conduta. Perda de autocritica. Ataxia.
Entre 1,5 e 2,0 g/L	- Desinibição, agressividade. Alterações no curso do pensamento.
Acima de 3,0 g/L	- Há um estado do estapor crescente, perda de equilíbrio, fala ininteligível e evolução até a coma.

**0,6 g/l a 0,9 g/l**

(No Brasil, o nível de álcool permitido é de até 0,6 g/l de sangue)

- ✓ Coordenação motora prejudicada
- ✓ Sensação de calor e rubor facial
- ✓ Prejuízo de julgamento de distâncias (perda da noção em julgar distâncias)
- ✓ Diminuição da inibição
- ✓ Loquacidade (falar demais)

copos de cerveja OU copos de vinho OU dose de uísque

## PERTURBADORES DA ATIVIDADE DO SNC

THC (maconha), Ecstasy, ketamina

### Anestésico parenteral

Ação ultra-curta  
 Agonista de receptores GABA

EXCLUSIVE

### Maconha

*Cannabis sativa L.* (maconha)  
 Identificação: (Reagente Duquenois-Levine)

### Ketamina hipnótico/analgésico

Hidrocloridrato de Ketamina: Special K, Kit Kat, Vitamin K, Super cid, Ketalar®, Ketaset®.

Farmacocinética:

- Facilitador de estupros e assaltos.
- Aspirada ou fumada.
- Dose total usual em abuso : 50 a 100 mg.
- Lipossolúvel, metabol. via citocromo P-450.
- Meia-vida de 2 h.
- Efeitos agudos por +/- 3h.
- A cetamina difere da maioria dos agentes anestésicos uma vez que parece estimular o sistema cardiovascular, produzindo um aumento na pressão sanguínea.
- Antagonista não competitivo do NMDA



## Ketamina

**Diagnóstico laboratorial:**

- Toxicológico (CCD) positivo.

**Tratamento:**

- Medidas de descontaminação G.I. quando indicado.
- Sintomático e suporte ventilatório se necessários.


**25/10/2011 - 15h42**  
Inocentado em caso de doping, Pedro Solberg sente alívio e revolta: "Mancharam meu nome"

5α-Androstane-3α, 17β-diol esteroide exógeno



<http://www.iq.ufjf.br/prestacao-de-servicos/ladetec/labdop.html>  
<http://www.wada-ama.org/>

## Furosemida

**A substância**  
A furosemida é utilizada no tratamento de edema pulmonar, hipertensão arterial, insuficiência cardíaca congestiva e insuficiência renal crônica. É um diurético osmótico.

**Como ela age**  
A furosemida atua no túbulo distal e na alça de Henle, bloqueando o cotransportador Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/2Cl<sup>-</sup>, impedindo a reabsorção de sódio e potássio, o que resulta na excreção de grandes volumes de urina.

**Efeitos colaterais**  
Desidratação, náuseas, vômitos, tonturas, hipotensão, hipocalcemia, hipomagnesemia, hipopotassemia, hipocalemia, hipoclorêmia, hiponatremia, hipocálcemia, hipomagnesemia, hipopotassemia, hipocalemia, hipoclorêmia, hiponatremia.

**Punição**  
A furosemida é considerada uma substância proibida para atletas desde 2007. Foi permitida somente para atletas com insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal crônica ou hipertensão arterial.

### Controle de Dopagem no Esporte

Para amostras recolhidas em competição, o painel de análises a serem efetuadas rotineiramente pelo laboratório inclui:

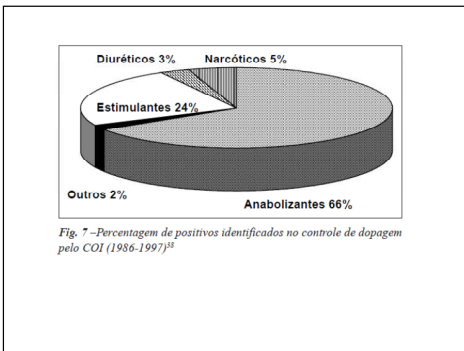
- Estimulantes (inclusive cocaína);
- Anabolizantes (inclusive THC);
- Narcóticos/analgésicos;
- Diuréticos.

Opcionalmente, a pedido específico do cliente, as seguintes classes de drogas também podem ser monitoradas:

- Beta-bloqueadores;
- Corticosteróides;
- Anestésicos locais;

Para amostras recolhidas fora de competição, o painel de análises inclui (salvo solicitação específica) somente:

- Anabolizantes;
- Diuréticos;
- Hormônios peptídicos (hCG, LH).



## Matrizes biológicas

- URINA
- SANGUE
- AR EXALADO

**MATRIZES ALTERNATIVAS:**

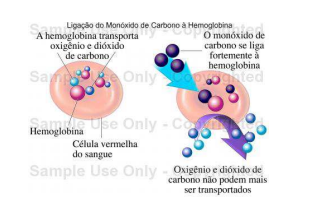
- SALIVA
- CABELO
- MECÔNIO
- SUOR

<http://www.iq.ufjf.br/labdop/>

## Gases asfixiantes químicos

### Monóxido de carbono

**Ligação do Monóxido de Carbono à Hemoglobina**  
A hemoglobina transporta oxigênio e dióxido de carbono. O monóxido de carbono se liga fortemente à hemoglobina, impedindo a ligação do oxigênio. Oxigênio e dióxido de carbono não podem mais ser transportados.



Matriz Biológica	Tempo para detecção da droga	Principais vantagens	Principais desvantagens	Uso primário
Urina	2 - 4 dias	Técnica reconhecida; método facilmente disponível; valores de corte estabelecidos	Detecta somente uso recente de drogas	Detecção de uso recente de drogas
Saliva	12 - 24 horas	Fácil obtenção; amostras de fração de droga livres; presença da droga em si	Curto período de tempo para a detecção; contaminação por drogas de uso oral; métodos de coleta influenciam pH; detecta somente uso recente; técnica nova	Relaciona teste positivo de drogas com prejuízo no desempenho
Suor	1 - 4 semanas	Medida cumulativa do uso de drogas	Alto potencial para contaminação pelo ambiente (falso positivo); técnica nova	Detecção de uso recente de drogas (dias - semanas)
Cabelo	1 - 6 meses	Medida de longo prazo do uso de drogas; amostra semelhante pode ser novamente coletada	Alta possibilidade de contaminação pelo ambiente (falso positivo); técnica nova	Detecção de uso de drogas de um passado recente

### Urina

**Características:**

- matriz biológica de escolha para *screening* toxicológico
- conc. altas de xenobióticos e/ou seus metabólitos
- coleta não-invasiva
- fácil manuseio
- poucos interferentes endógenos
- amostra em grande volume



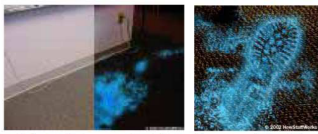
**Desvantagens:**

- adulteração
- baixa correlação com os efeitos (não deve ser utilizada na monitorização terapêutica)

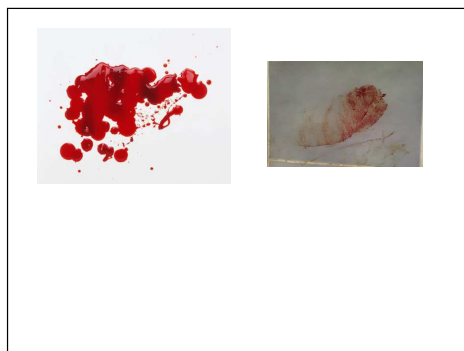
Droga	Extensão de tempo para a detecção na urina
Alcool	7 - 12 horas
Anfetamina	48 horas
Barbitúricos (encontrados em anticonvulsivantes, soníferos e ansiolíticos*)	24 horas (curta duração) 3 semanas (longa duração)
Benzo-diazepínicos (encontrados em calmantes ou ansiolíticos*)	3 dias (ação prolongada)
Cocaína	6 - 8 horas (metabólitos***, 2 - 4 dias)
Codéina (opióide**)	48 horas
Heroína	36 - 72 horas
Maconha (THC)	3 dias a 4 semanas (dependendo do uso)
Metadona (opióide**)	3 dias
Metoprolol (encontrado em soníferos e ansiolíticos*)	7 dias
Morfina (opiocece)	48 - 72 horas
Fenciclidina (PCP) (anestésico)	8 dias
Propoxifeno (opióide**)	6 - 48 horas

### Sangue

#### Luminol



**Figura 8** - Exemplo de um ambiente sem e com luminol (esquerda) e as marcas de um calçado realizadas pela quimiluminescência do luminol (fonte: HowStuffWorks).



### Ar exalado


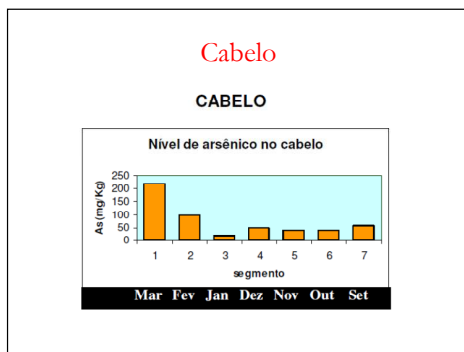
**Características:**

- coleta não-invasiva
- verificar exposição ao etanol (etilômetro ou bafômetro)
- verificar exposição de demais subst. voláteis
- correlação com os efeitos clínicos





Um cabelo permite identificação de uma vítima de homicídio

**Procedimentos analíticos mais usados, são:**

- Colorimetria
- Espectrometria UV-Visível
- Espectrometria de alta eficiência
- Espectrofluorimetria
- Cromatografia de camada fina ou papel
- Imunoensaios



### Exame Químico- Toxicológico

**Caso: Médico anestesista encontrado morto em hospital.**

**Materiais encaminhados para perícia:**

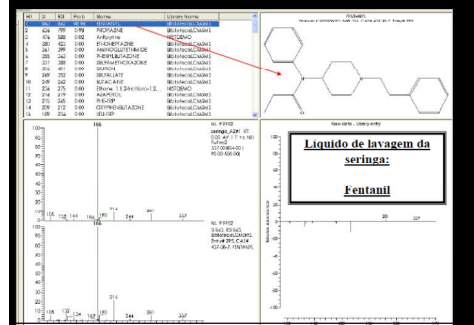
- ✓ Seringa (recolhida das mãos da vítima).
- ✓ Frasco de descongestionante nasal (Rinosoro) coletado do bolso da vítima.
- ✓ Fluidos biológicos (encaminhados para o NTE/IML).

**Procedimento analítico:**

- ✓ Lavagem da seringa com solução metanol:água (1:1).
- ✓ Diluição do conteúdo do frasco de descongestionante em metanol:água (1:1).
- ✓ **screening** em CLAE-EM/EM (ESI) modo positivo.

Realizado pelo Lab. de Cromatografia e Eletroforese Capilar do Instituto de Química da USP

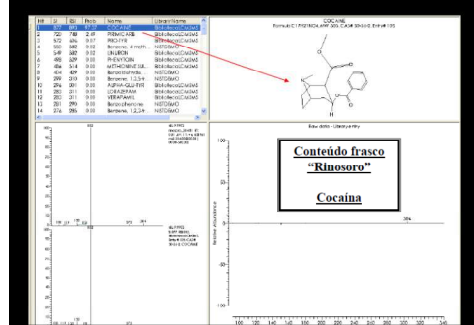
### Resultado das Análises



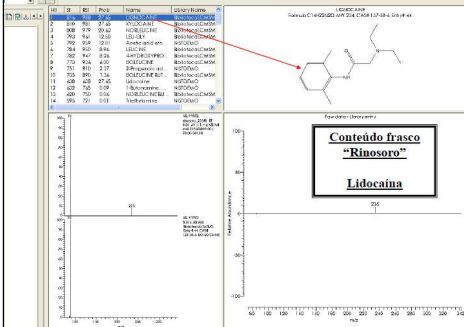
### Cromatografia gasosa



### Resultado das Análises



### Resultado das Análises



### Resultado das Análises

