

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE CIÊNCIAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA E BIOQUÍMICA



**Contributo da Química Forense na Detecção de Drogas de
Abuso**

Miriam Silva Gomes

Dissertação

Mestrado em Química

Especialização em Química

2013

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE CIÊNCIAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA E BIOQUÍMICA



**Contributo da Química Forense na Detecção de Drogas de
Abuso**

Miriam Silva Gomes

Dissertação

Mestrado em Química

Especialização em Química

Dissertação Orientada por:

Professor Doutor Carlos Manuel Ferreira de Sousa Borges

2013

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Química
apresentada à Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa

Agradecimentos

O espaço limitado desta secção de agradecimentos, não me permite agradecer, devidamente, a todas as pessoas que, ao longo do meu Mestrado em Química, me ajudaram, directa ou indirectamente, a cumprir todos os objectivos a que me propus na realização de mais uma etapa da minha formação académica. Por essa razão deixo apenas algumas palavras, mas com um sentido de reconhecimento e agradecimento profundo.

As minhas primeiras palavras de agradecimento vão para o Prof. Doutor Carlos Borges, pela orientação, incentivo e apoio constantes na escolha do tema de dissertação que muito elevaram os meus conhecimentos científicos e a minha vontade constante de querer fazer melhor. Agradeço ainda a oportunidade de realizar um trabalho sobre um tema que desde sempre despertou o meu interesse. Agradeço também a sua simpatia e disponibilidade.

Ao Dr. André Carvalho, o meu maninho, pelo apoio e força incondicional, pelos bons conselhos e sinceridade! A sua sabedoria foi essencial para que chegasse ao fim deste trabalho com um enorme sentimento de satisfação!

À Dra Cecília Alves pelo carinho, amizade e apoio constante. O meu sincero agradecimento pela total disponibilidade que sempre revelou para comigo e pelas constantes chamadas à realidade quando eu decidia voar alto demais. Agradeço a confiança que depositou em mim desde o início mesmo quando às vezes a mim me faltava. O seu apoio foi determinante na elaboração desta Tese.

A todos os colegas do meu local de trabalho pelo apoio, pela força e pelos momentos bons e menos bons passados ao longo destes dois anos de tanto trabalho.

À Dra. Ana Ventura pelo apoio incondicional, em todos os momentos. Acima de tudo pela amizade e pela força que sempre me disponibilizou! As suas palavras serviram de apoio e deram-me conforto, permitindo-me continuar.

À minha querida Ci pela amizade apoio e preocupação nos momentos de maior aflição. Por dizer sempre o que eu precisava ouvir, bom ou mau, a ajuda e companheirismo permitiram encarar cada dia com motivação. As tuas preciosas sugestões foram fundamentais para a realização deste trabalho.

A todos os meus amigos que acompanharam este meu caminho árduo, sempre com compreensão, amizade e carinho, o meu muito obrigado.

À minha família, em especial à minha mãe e irmã, um enorme obrigada pelo apoio incondicional e por acreditarem sempre em mim. Obrigada, mãe, por todos os sacrifícios que fizeste por mim ao longo destes anos. Não existem palavras suficientes para demonstrar a

minha gratidão, não existem palavras que expressem o quanto, as duas, significam para mim.

O meu agradecimento especial é reservado ao Nuno, o meu Nuno! Não tenho palavras para dizer o quão importante foste para este trabalho. Agradeço a paciência (e não foi pouca, eu sei), o apoio, o carinho e amor que me tens mostrado. Não têm sido tempos fáceis, mas tu consegues tornar tudo muito melhor e mais fácil. Obrigada por acreditares sempre em mim, pela transmissão de confiança e de força, em todos os momentos. Nos momentos mais complicados, procurei em ti motivação para continuar e nunca me desapontei.

Obrigada por fazeres parte da minha vida e a tornares melhor. Por tudo, a minha enorme gratidão.

Índice

Abreviaturas.....viii

Resumo.....xii

Capítulo I – Introdução

1. Introdução.....1

Capítulo II - Definição e Justificação dos Objectivos

1. Fundamentos Gerais para a Definição dos Objectivos.....2

 1.1. Objectivos Gerais.....2

 1.2. Objectivos Específicos.....2

Capítulo III - Revisão da Literatura

Parte I – Toxicologia Forense

1.Introdução.....4

 1.1. Serviços de Toxicologia Forense.....5

Parte II – Drogas de Abuso

1.Introdução (Conceito, Origem das Drogas).....6

 1.1. Drogas Lícitas.....9

 1.1.2. Álcool Etílico.....9

 a) Estrutura Química e Propriedades.....10

 b) Propriedades Farmacodinâmicas.....11

 • Mecanismos de Acção.....11

 • Efeitos Farmacodinâmicos.....13

 c) Toxicocinética.....14

 • Absorção.....14

 • Distribuição.....15

 • Metabolismo e Eliminação.....16

 1.2. Drogas Ilícitas.....17

 1.2.1. Alucinogénicos.....17

1.2.1.1. Introdução.....	17
a) Estrutura Química e Propriedades.....	20
b) Propriedades Farmacodinâmicas.....	21
▪ Mecanismos de Acção.....	22
▪ Efeitos Farmacodinâmicos.....	24
c) Toxicocinética.....	25
▪ Absorção.....	25
▪ Distribuição.....	26
▪ Metabolismo.....	26
▪ Eliminação.....	27
1.2.2. Depressores do SNC.....	27
1.2.2.1. Origem e substâncias derivadas dos Opiáceos.....	27
- Morfina.....	30
- Heroína.....	31
a) Estrutura Química e Propriedades.....	33
b) Propriedades Farmacodinâmicas.....	34
▪ Mecanismos de Acção.....	34
▪ Efeitos Farmacodinâmicos.....	36
c) Toxicocinética.....	38
▪ Absorção.....	39
▪ Distribuição.....	39
▪ Metabolismo.....	40
▪ Eliminação.....	41
1.2.3. Estimulantes do SNC.....	42
1.2.3.1. Cocaína.....	42
a) Estrutura Química e Propriedades.....	45
b) Propriedades Farmacodinâmicas.....	48
▪ Mecanismos de Acção.....	48
▪ Efeitos Farmacodinâmicos.....	50
c) Toxicocinética.....	50
▪ Absorção.....	51
▪ Distribuição.....	52
▪ Metabolismo.....	52
▪ Eliminação.....	53

Parte III – Determinação de Drogas de Abuso em Amostras Biológicas

1. Introdução.....	54
2. Amostas Biológicas.....	57
2.1. Sangue.....	57
2.2. Urina.....	58
2.3. Saliva.....	59
2.4. Cabelo.....	63

Parte IV – Caracterização dos Métodos Analíticos para a Detecção de Drogas de Abuso

1. Introdução.....	70
2. Definição dos Parâmetros de Validação.....	71
- Especificidade/Selectividade.....	71
- Limites de Detecção e Quantificação.....	72
- Linearidade/Recta de Calibração.....	72
- Precisão e Exactidão.....	72
- Recuperação.....	73
3. Métodos Analíticos de Detecção de Drogas de Abuso.....	73
3.1. Testes Presuntivos.....	75
3.2. Testes de Confirmação.....	75

Capítulo IV - Consumo de Drogas em Portugal

1. Consumo de Drogas em Portugal.....	77
---------------------------------------	----

Capítulo V – Conclusões

1. Conclusões.....	81
--------------------	----

Capítulo VI – Referências Bibliográficas

1. Referências Bibliográficas.....	85
------------------------------------	----

Abreviaturas

6-MAM	6-Monoacetilmorfina
AC	Adenilato Ciclase
BHE	Barreira Hemato-encefálica
cAMP	Adenosina monofosfato
CDT	Comissão para a Discussão da Toxicodependência
EEG	Electroencephalography
GABA	Ácido gama-aminobutínico
GC	Gas – Chromatography
HPLC	High-Performance Liquid Chromatography
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
LC	Liquid Chromatography
LLE	Liquid-Liquid Extraction
LSD	Ácido Lisérgico Dietilamida
MAO	Monoamina Oxidase
MEPS	Microextracção em Seringa Empactada
ml	Mililitro
MS	Mass Spectrometry
NMDA	N-metil-D-aspartato
OMS	Organização Mundial de Saúde
pH	Medida de grandeza físico-química potencial de hidrogénio
pKa	Constante de Ionização
SBSE	Stir Bar Sorptive Extraction
SNC	Sistema Nervoso Central
SPE	Solid-Phase Extraction
SPME	Solid-Phase Microextraction
TAS	Concentração de Álcool no Sangue
THC	Δ 9-tetrahydrocannabinol

Índice de Figuras

Figura 1 - Estrutura bidimensional (a) e tridimensional (b) do álcool. Este é formado por 2 moléculas de Carbono, 6 de hidrogénio e uma de oxigénio. Adaptado de Carey, 2008.....	10
Figura 2 - Representação esquemática dos efeitos do álcool. O álcool tem a capacidade de desregular o equilíbrio do organismo através do aumento de neurotransmissões inibitórias e/ou diminuição das neurotransmissões excitatórias no cérebro. Adaptado de Valenzuela, 1997	11
Figura 3 - Estrutura dos Canabinóides. Na figura a) apresenta-se a estrutura tridimensional de um canabinóide, b) e c) apresenta-se dois sistemas de numeração utilizados para compostos canabinóides Adaptado de Honório, 2006	20
Figura 4 - Reacções intracelulares que ocorrem quando agonistas interagem com receptores canabinoides. Os receptores canabinóides estão inseridos na membrana celular, acoplados às proteína-G e à adenilato ciclase (AC). Estes são activados pela interação com o THC, que conduz à inibição da AC, diminuindo a produção de cAMP que por último leva à diminuição da libertação de neurotransmissores. Adaptado de Honório, 2006.	22
Figura 5 - Papoila Papaver Somniferum com incisões a partir das quais se obtém a resina a que se designa de Ópio. Adaptado de Maisto 2011.....	27
Figura 6 - Representação química bidimensional da Morfina. Esta é constituída por 17 moléculas de carbono, 19 moléculas de hidrogénio e 3 moléculas de nitrato. Adaptado de Lima, 2007.....	31
Figura 7 - Representação dos receptores opiídes endógenos. Observa-se os locais onde estes se encontram principalmente. A rosa o receptor mu (μ), a azul o receptor delta (δ) e a verde o receptor kapa (κ). Adaptado de Lima, 2007.	33
Figura 8 - Mecanismo de acção da Morfina e Heroína. A morfina e a heroína bloqueiam a recaptação de neurotransmissores provocando a sua acumulação ao nível da fenda sináptica. Adaptado de Diehl, 2010)	34
Figura 9 - Efeitos da Morfina podem ser representados de forma cíclica, provocando uma série de sintomas físicos, entre eles, a euforia e a disforia. Adaptado de Macedo, 2012.	35
Figura 10 - Alterações da Cocaína por hidrólise. Dependendo do tipo de hidrólise que ocorra o resultado final é diferente adquirindo estruturas diversas. Adaptado de Zedeck, 2007. ...	44
Figura 11 - Formação de Cloridrato de Cocaína. Por ser uma base fraca a cocaína é capaz de reagir com soluções aquosas de ácidos orgânicos ou inorgânicos, formando sais como o cloridrato de cocaína. Adaptado de Botelho, 2011.....	45

Figura 12 - Estrutura tridimensional (a) e bidimensional (b) da Cocaína. Esta substância é constituída por 7 moléculas de carbono, 21 moléculas de hidrogénio e 4 moléculas de nitrato. Adaptado de Botelho 2011.....	46
Figura 13 - Biotransformação da Cocaína. Durante a sua metabolização a cocaína é convertida em diferentes moléculas. Adaptado de Bystrowska, 2012.	50
Figura 14 - Esquema do segmento de uma fibra de cabelo. Esta é constituída pela cutícula que envolve o córtex e pela medula situada no centro da fibra. Adaptado de Pragst, 2006.	63
Figura 15 - Esquema de incorporação e eliminação de drogas do cabelo. Esta incorporação pode dar-se através do sangue, através dos tecidos circundantes ou através da sudorése. Adaptado de Pragst, 2006.	65
Figura 16 - Representação do efeito das propriedades ácidas ou básicas na taxa de incorporação de drogas no cabelo. A = Drogas ácidas, b = Drogas básicas, e = extracelular, i = intracelular. O baixo pH nos melanócitos e a sua ligação à melanina, origina uma acumulação de drogas básicas no cabelo pigmentado. Adaptado de Pragst, 2006.	66
Figura 17 - Componentes principais que fazem parte de um espectrómetro de massa, que consiste numa fonte de ionização, seguida de um analisador de massa e um detector. É ainda utilizado um computador para gerar os espectros de massa a partir dos sinais emitidos pelo detector. Adaptado de Hand, 2008.....	74

Índice de tabelas

Tabela 1 - Caracterização das Drogas de Abuso de acordo com as suas origens, principais vias de administração e tipo de dependência. Adaptado de Costa, 2010.....	7
Tabela 2 - Classificação das drogas segundo o seu mecanismo de acção e efeitos no SNC. Adaptado de Costa, 2010	8
Tabela 3 - Quadro resumo do tipo de administração e suas características, sendo que as drogas são administradas principalmente pela via intravenosa o que provoca efeito em menos de 1 minuto. Adaptado de Lima, 2007.....	36
Tabela 4 - Algumas características físicas e químicas da cocaína base e cloridrato de cocaína. Verifica-se que o cloridrato de cocaína possui massa molecula e ponto de fusão superior ao da cocaína. No entanto é solúvel em água. Adaptado de zedeck, 2007.....	44
Tabela 5 - Comparação entre as principais características de algumas matrizes biológicas. Verifica-se que o cabelo possui a janela de detcção mais larga das matrizes biológicas. Adaptado de Mali, 2011.....	53
Tabela 6 – Principais vantagens e desvantagens da urina como matriz biológica na detecção de drogas de abuso. adaptado de Rouen, 2001.	56
Tabela 7 – Principais vantagens e desvantagens da saliva como matriz biológica na detecção de drogas de abuso. Adaptado de Rouen, 2001.....	61
Tabela 8 - Vantagens e desvantagens do cabelo como matriz biológica na detecção de drogas de abuso. Adaptado de Rouen, 2001.....	67

Resumo

Em Portugal e no resto do mundo, o consumo de drogas de abuso tem graves consequências quer ao nível de saúde pública, quer ao nível socio-económico.

O conhecimento das drogas, bem como a sua história, evoluiu em paralelo com a história da humanidade, já que desde sempre fizeram parte da sua cultura, religião e relações humanas. O termo “droga” abrange uma grande variedade de significados. Por um lado, este termo, faz referência a um elevado número de substâncias com distintos efeitos sobre a percepção, pensamentos ou emoções e com diferente capacidade para produzir dependência. Por outro lado, reflecte diferentes significados para os que as consomem.

De forma a combater o seu aumento de produção e consumo, entidades públicas, através da análise química de amostras apreendidas, obtêm informações importantes para o conhecimento destas substâncias enquanto drogas, nomeadamente a identificação e quantificação dos componentes minoritários, isto é, impurezas relacionadas com a sua origem e produção. Por outro lado, estes conhecimentos servem para controlar o consumo de drogas no ambiente de trabalho, em actividades desportivas e na prática forense.

As drogas podem ser classificadas como drogas lícitas e ilícitas. São de origem natural, semi-sintética ou sintética, as quais, por sua vez, se podem classificar em substâncias estimulantes do sistema nervoso central (SNC), depressoras do SNC ou alucinogénicas.

A análise de drogas de abuso, em matrizes biológicas, tem por finalidade detectar indícios de exposição ou consumo de substâncias tóxicas, existindo dois tipos de testes laboratoriais: os baseados em fluídos corporais e os baseados em amostras de queratina (cabelos ou pêlos). Os fluídos corporais possuem um período de detecção pequena, em média de 1 a 3 dias, dependendo da droga em análise, com excepção dos canabinóides que pode chegar aos 20 dias. Já as amostras de queratina possuem uma janela de detecção mais longa, que pode ser de anos. A escolha desta matriz dependerá do objectivo final da análise, no entanto verifica-se que o cabelo é especialmente útil quando se pretende um historial do consumo de drogas, por outro lado é o sangue que detecta o consumo mais recente de drogas. Já a urina é particularmente eficiente na detecção de canabinóides e a saliva apresenta-se como uma alternativa eficaz às restantes matrizes, por apresentar altas concentrações de droga.

As técnicas de análise toxicológica das drogas de abuso variam desde os clássicos métodos não instrumentais, como reacções volumétricas ou colorimétricas, até outros métodos mais sensíveis e com tecnologia mais avançada, como a cromatografia gasosa (GC) e a cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) acopladas à espectrometria de massa (MS). Em Portugal, a descriminalização do consumo de drogas, condicionou um aumento da reabilitação dos toxicodependentes, sem no entanto haver diminuição do consumo.

A presente dissertação surge com o intuito de apresentar, através de revisão bibliográfica, as características principais das drogas de abuso mais consumidas em Portugal e no mundo, nomeadamente os seus mecanismos de acção e efeitos psicossociais.

Paralelamente pretende-se verificar qual a matriz biológica mais eficaz, na detecção de cada uma das drogas de abuso, bem como o melhor método analítico para o efeito.

Palavras-Chave: Drogas de abuso, matrizes biológicas, análise toxicológica, legislação em Portugal.

Abstract

In Portugal and the rest of the world, the consumption of drugs of abuse has serious consequences both on public health and socio-economic level.

The knowledge of drugs, as well as its history, evolved in parallel with the history of mankind, which has always been part of their culture, religion and human relations.

The term "drug" reflects a wide range of meanings. On the one hand this evolution, references to a large number of substances with different effects on the perception, thoughts or emotions and with different capacity to produce dependency. On the other hand, reflects different meanings to those who consume them.

In order to counteract this increase of production and consumption, public entities, through chemical analysis of confiscated samples, obtain important information for the knowledge of these substances as drugs, in particular the identification and quantification of the minority components, namely, impurities linked to their origin and production. On the other hand, serve to control the consumption of drugs in the workplace, in sports and even with forensic purpose

The drugs can be classified as legal and illegal drugs of natural origin, semi-synthetic or synthetic, which, in turn, can be classified into the CNS stimulants, CNS depressants or hallucinogenic.

The analysis of drugs of abuse, in biological matrices, aims to detect signs of exposure or toxic substances. There are two types of laboratory tests: those based on bodily fluids and those based on samples of keratin (hair or fur). The body fluids have a small detection window, on average 1 to 3 days depending on the drugs under review, with the exception of cannabinoids that can reach 20 days. Keratin samples have a longer detection window, which can reach years.

The choice will depend on the ultimate goal of the analysis, however it turns out that the hair is especially useful when a history of drug use is desired, on the other hand blood detects the latest drug consumption. Urine is particularly effective in the detection of cannabinoids and the saliva is an effective alternative because it shows high concentrations of the drug.

The techniques for toxicological analysis of drugs of abuse range from the classic non-instrumental methods such as volumetric or colorimetric reactions, to even more sensitive methods with more advanced technology, and can be single or coupled, as spectrophotometric and chromatographic techniques (eg GC / MS and HPLC), verifying that the HPLC - MS is a technique that combines more advantages.

In Portugal with the decriminalization of drug use, there was an increase in the rehabilitation of drug addicts, but there were no decrease in consumption.

This thesis arises in order to present, through literature review, the main characteristics of abused drugs most consumed in Portugal and around the world, including their mechanisms

of action and psychosocial effects, parallel aims to determine the biological matrix more effective, as well as the best method for this purpose.

Keywords: Drugs of abuse, biological matrices, toxicological analysis, legislation in Portugal.

Capítulo I

Introdução

1.Introdução

O consumo de drogas de abuso é realizado com o intuito de promover sensações de prazer por parte do consumidor. Actualmente sabe-se que o consumo abusivo de substâncias psicoativas, como o álcool, canabinóides, heroína, cocaína, entre outras, tem vindo a crescer exponencialmente nos últimos 10 anos, constituindo-se um dos fenómenos mais frequentes na população mundial.

As drogas de abuso são substâncias químicas administradas, sem indicação terapêutica ou orientação médica, com o objectivo de obter um efeito psicoativo recreativo, as quais poderão causar dependência física ou psicológica e/ou redução da capacidade de viver enquanto membro numa sociedade activa. A maioria das drogas de abuso afecta o sistema nervoso central (SNC) e altera o estado de consciência, tendo como consequências directas alterações emocionais, alterações de humor, de pensamento e de comportamento. Trata-se de substâncias promotoras de sensações agradáveis e/ou supressoras de sensações desagradáveis. O álcool, por exemplo, é uma droga de abuso depressora do SNC que induz sensações como euforia, relaxamento, ansiedade, entorpecimento mental e físico, sono, entre outros efeitos.

O abuso de álcool, canabinóides, opiáceos, cocaína e outras drogas de abuso, continuam a ser um dos maiores problemas de saúde pública, social, económico e legal. A auto-administração destas drogas constitui, por um lado, uma forma dos indivíduos que as consomem obterem efeitos de prazer e, por outro lado, está associada a grandes constrangimentos para a sociedade, já que estudos mostram que indivíduos dependentes de substâncias químicas, são mais suscetíveis à prática de crimes.

A análise química, para a detecção do consumo de drogas de abuso, tem sido utilizada com diferentes finalidades, tais como: despiste do uso de drogas no ambiente de trabalho; na prática desportiva, onde se utilizam para aumentar o rendimento; na prática clínica para avaliação do tratamento de dependência; etc. Dentro das Ciências Forenses, a Química Forense, particularmente a toxicologia forense, tem por objectivo a realização de exames laboratoriais em vários tipos de amostras orgânicas e inorgânicas encaminhadas para fins periciais, a pedido de autoridades policiais, judiciárias e/ou militares. Cabe ao perito forense proceder à análise, devendo seguir uma cadeia de custódia estrita. A análise toxicológica para evidenciar o uso de drogas de abuso pode ser realizada em diferentes amostras biológicas, como urina, sangue, cabelo, saliva entre outras. Os métodos analíticos mais utilizados na Química Forense para a determinação e quantificação de drogas em indivíduos e nos seus fluidos e tecidos biológicos são os métodos cromatográficos. Estas técnicas têm-se tornando cada vez mais necessárias, já que separam e identificam de forma eficiente os vários compostos químicos.

Capítulo II

Definição e Justificação dos Objectivos

1. Fundamentos Gerais para a Definição dos Objectivos

Tendo em conta a gravidade dos problemas relacionados com o abuso e dependência de drogas, tornou-se pertinente um estudo de revisão sobre os aspectos principais relacionados com este tema.

Desta forma e, como parte dos requisitos para a conclusão do Mestrado em Química pela Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa, foi elaborada uma dissertação com o título Contributo da química forense na detecção de drogas de abuso. Assim, este trabalho constitui um enriquecimento pessoal, não apenas pela pesquisa exaustiva que implicou, mas também por constituir um ponto de partida para um conhecimento mais aprofundado sobre esta temática, tão antiga e ao mesmo tempo tão actual.

A detecção do consumo de drogas de abuso tem interesse em variadas situações, sejam elas de cariz clínico ou forense, uma vez que constitui um sério problema de saúde pública. É fundamental perceber o papel que vem assumindo na sociedade, já que, em Portugal, é relatada uma difusão em larga escala, destas substâncias psicoactivas.

Portanto, é imperativo que a detecção de drogas de abuso se faça de forma periódica, sendo para isso necessário um conhecimento aprofundado das características e informação que nos são fornecidas pela análise de diferentes matrizes biológicas e diferentes métodos analíticos.

1.1. Objectivos Gerais

O objectivo do trabalho consiste numa 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. Será feita uma revisão sobre as principais matrizes biológicas utilizadas para a pesquisa destas substâncias psicoactivas, comparando entre elas as suas características de modo a inferir qual a melhor amostra biológica a ser analisada, tendo em conta o objectivo da análise. Além disso, pretende-se determinar qual o melhor método analítico para o efeito. No final do estudo será possível compreender melhor a importância da química forense na detecção de drogas de abuso e o seu impacto na sociedade.

1.2. Objectivos Específicos

- Perceber a evolução das drogas de abuso ao longo do tempo, formas de consumo, efeitos no Homem e na sociedade.

- Compreender os mecanismos de acção e a razão de estas substâncias causarem dependência.
- Demonstrar as características das matrizes biológicas mais utilizadas e as vantagens e desvantagens de cada uma delas em cada situação em particular e concluir qual a melhor para ser utilizada em cada situação.
- Conhecer as técnicas passíveis de serem utilizadas para a detecção de drogas de abuso e qual a que constitui o melhor método, tendo em consideração conceitos como especificidade e sensibilidade.
- Perceber o que é considerado substância ilícita em Portugal de acordo com a legislação em vigor.

Capítulo III

Revisão da Literatura

Parte I – Química Forense

1. Introdução

A química tem sido descrita como uma ciência central já que outras ciências se baseiam nos seus princípios. Por outro lado a biologia é definida como o estudo da vida e, a vida resulta complexas reações e interações químicas¹.

A investigação química de crimes remonta a tempos muito antigos, sendo Democritus mencionado como o primeiro químico a relatar as suas descobertas a um médico, Hipócrates². Na Roma antiga, em 82 A.C., já existia legislação que proibia a utilização de tóxicos, já que a forma mais usual de cometer homicídios ou suicídios era através do uso de substâncias tóxicas, como o arsênico, ou através de venenos como o de escorpiões².

A química forense pode definir-se como a aplicação dos conhecimentos da química e toxicologia no campo legal ou judicial³. Esta existe onde a ciência e a lei se sobrepõem⁴. Existem diversas técnicas de análises químicas, bioquímicas e toxicológicas que são utilizadas para ajudar a compreender a complexidade dos crimes, sejam eles homicídios, furtos, suicídios, ou até adulterações de produtos e processos que não estejam previstos na lei⁵.

A Farmacologia/Toxicologia é a ciência que estuda as substâncias tóxicas e as alterações que estas produzem no Homem com o intuito de prevenir, diagnosticar e tratar os seus efeitos nocivos⁶. São diversos os ramos da Toxicologia entre os quais se destaca a Toxicologia Forense, que diz respeito ao conjunto de técnicas e conhecimentos toxicológicos aplicados no auxílio da justiça, desempenhando deste modo um crucial papel na investigação criminal⁷. A investigação toxicológica diz respeito ao conjunto de processos analíticos que têm por objectivo o reconhecimento, identificação e quantificação dos tóxicos para diagnóstico de intoxicação e esclarecimento dos factos⁷.

A química forense, na análise de amostras biológicas e no âmbito de processos-crime é realizada em laboratórios especializados, inseridos no Instituto Nacional de Medicina Legal dentro dos serviços de Toxicologia Forense.

1.1. Serviços de Toxicologia Forense

É no serviço de Toxicologia Forense, que se realizam as perícias e exames laboratoriais químicos e toxicológicos, nomeadamente determinação de álcool etílico, de substâncias medicamentosas, de pesticidas, de drogas de abuso, de monóxido de carbono, de metais e metalóides, de outros produtos voláteis e a pesquisa e determinação de outros produtos, no âmbito das actividades da delegação e dos gabinetes médico legais que se encontrem na sua dependência, bem como a solicitação dos tribunais, da Polícia Judiciária, da Polícia de Segurança Pública, da Guarda Nacional Republicana da respectiva área e do presidente do conselho directivo⁸.

Assim, já no laboratório, seguem-se uma série de etapas a evidenciar que são determinantes para todo o processo chegar ao resultado final. Em Toxicologia Forense executam-se perícias toxicológicas que implicam investigação toxicológica humana no vivo ou no cadáver, baseada em procedimentos de garantia de qualidade e de cadeia de custódia, com o objectivo do esclarecimento de questões de âmbito judicial supostamente relacionadas com intoxicações. Existe uma grande variedade de amostras que podem ser analisadas em toxicologia forense, tais como órgãos colhidos na autópsia, fluídos biológicos obtidos do cadáver ou do vivo, e produtos orgânicos e inorgânicos suspeitos (líquidos, sólidos, vegetais, etc.). Conforme a especificidade do caso e o tipo de análise pretendida, procede-se à selecção e colheita da amostra ou das amostras mais adequadas para pesquisa.

Parte II – Drogas de Abuso

1 – Introdução (Conceito e Origem das Drogas)

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), droga é definida no sentido mais amplo como "qualquer substância química ou mistura de substâncias, não produzida pelo organismo, desnecessárias para a manutenção da saúde normal (como os alimentos), cuja administração altera a função biológica e, possivelmente, a estrutura, produzindo alterações no seu funcionamento⁶.

O seu uso contemporâneo abrange duas grandes áreas de significado: preparações medicinais e compostos quimicamente semelhantes, consumidos principalmente para fins hedonistas, onde as alterações químicas no corpo são procuradas pelos efeitos psicológicos em vez de efeitos fisiológico⁹. Já as drogas de abuso são definidas como qualquer droga que cause dano físico, psicológico, social ou legal para o consumidor ou outros indivíduos afectados pelo comportamento do consumidor⁶.

Desde a antiguidade que o homem recorre a drogas na tentativa de alterar o grau de consciência e estado emocional⁷. Era através do consumo de drogas que o homem procurava estabelecer contacto com entidades divinas, funcionando como elo de ligação entre a realidade e um plano superior esotérico¹⁰. O recurso a substâncias psicoactivas foi, em várias culturas, a união entre a vida real e o divino e os mortos¹¹. No entanto, ao longo de milénios, o uso de drogas foi tendo objectivos distintos, tais como fins festivos, terapêuticos e sacramentais, para se irem convertendo em objecto de uma intensa empresa científica¹¹. A problematização das drogas deu origem numa primeira fase à incidência das observações médicas e jurídicas e em que sobressaem vestígios morais e religiosos. Numa segunda fase abriu-se o caminho à cientificação quando a droga se fez um problema social, que a medicina não dominava e o direito combatia lançando-se as bases para a apreciação científica da questão¹².

É possível identificar ao longo da história das drogas, uma droga mais popular e mais utilizada, isto é, uma droga característica de determinada época, que alguns autores designam por a "droga da moda" que se vai alterando e repetindo ao longo dos tempos¹². Prova disso mesmo é o facto do Ecstasy, actualmente muito consumido, ter sido sintetizado inicialmente em 1912 bem como o Ácido Lisérgico Dietilamida, conhecido por LSD, que foi sintetizado pela primeira vez em 1930, ou seja, na verdade não existem novidades em drogas mas sim modismos¹².

Nos dias de hoje existem ainda algumas tribos nativas americanas, nomeadamente na América do Sul, que utilizam uma poderosa droga alucinogénica, um cacto com a designação de Peyote, nas suas cerimónias religiosas, culturais, com finalidades

curativas/medicinais¹³. A sua utilização era realizada através da mastigação das folhas, o que combatia o cansaço ou promovia o relaxamento. Este consumo era controlado pelas comunidades, que desconheciam as consequências do seu consumo e que por isso a aceitavam¹⁴.

A definição de toxicod dependência basicamente refere-se a um estado de procura e uso compulsivo, por vezes descontrolado, de uma substância susceptível de criar dependência, independentemente das consequências negativas no âmbito social, psicológico e físico¹⁵.

Como já foi referido, droga é qualquer substância que tenha a capacidade de produzir um estado de dependência através da estimulação ou depressão do sistema nervoso central, provocando alucinações ou distúrbios nas funções motoras, cerebrais, comportamentais ou na percepção¹⁶ e podem ser classificadas como drogas lícitas e ilícitas, de origem natural, semi-sintética ou sintética, as quais por sua vez se podem classificar em substâncias estimulantes, depressoras do SNC ou alucinogénicas¹⁷. Existem ainda outros tipos de classificação por parte da OMS que faz a distinção das drogas, em mais perigosas e menos perigosas, sendo que nas primeiras, estão incluídas aquelas que criam dependência física, as que criam dependência mais rapidamente e as que apresentam maior toxicidade. Por outro lado nas drogas menos perigosas, incluem-se aquelas que só criam dependência psicológica, aquelas que são mais lentas a criar dependência e as que apresentam uma menor toxicidade. Segundo estes autores as drogas podem ainda ser classificadas quanto às suas origens, em naturais, semi-sintéticas ou sintéticas. As naturais são obtidas directamente da natureza, como os canabinóides ou a cocaína. As drogas semi-sintéticas são obtidas por modificação da estrutura das substâncias de origem natural, como por exemplo, a heroína. As drogas sintéticas são substâncias semelhantes às drogas naturais, mas que se obtêm por síntese laboratorial, como por exemplo, a metadona¹⁸. Na tabela 1, está um quadro resumo destas drogas.

Tabela 1 - Caracterização das Drogas de Abuso de acordo com as suas origens, principais vias de administração e tipo de dependência. Adaptado de Costa, 2010

Drogas	Origem	Via de Administração (mais frequente)	Dependência Psíquica / Física
Álcool	Diversas	Oral	Sim / Sim
Canabonóides	Natural	Fumada, Oral ou Ingerida	Sim / Possível
Heroína	Semi-sintética (ópio)	Injectada, Inalada, Fumada	Grande / Grande
Cocaína	Natural	Injectada, Inalada, Fumada	Grande / Não

Classificação das Drogas

As drogas dividem-se em diferentes categorias e, são classificadas de acordo com os efeitos que produzem nos indivíduos, apesar de todas actuarem sobre o SNC. Desta forma, dividem-se em: Depressores que, produzindo um efeito sedativo geral deprimem a actividade cerebral, como por exemplo o álcool, os narcóticos, que provocam um efeito entorpecente sobre experiências sensoriais, onde se incluem os opiáceos; os Estimulantes, que exercem um efeito estimulante geral contribuindo para o aumento da actividade cerebral, como a cocaína e os Alucinógenos, que exercem um efeito de distorção sobre as experiências sensoriais, actuando sobre o cérebro distorcendo a percepção da realidade por alteração dos sentidos como o LSD, os canabinóides, entre outros¹⁷ (Tabela 2).

Tabela 2 - Classificação das drogas segundo o seu mecanismo de acção e efeitos no SNC. Adaptado de Costa, 2010

Categoria da Droga	Mecanismo de Acção	Efeitos no SNC	Exemplos
Depressores	Deprimem os centros de estimulação	Sedação	Álcool, babilúricos, benzodiazepínicos
Narcóticos	Reduzem a transmissão neural	Entorpecimento dos sentidos e alívio da dor	Morfina, Heroína, Metadona
Estimulantes	Activam Transmissão neural	Estimulação	Cocaína, Cafáina, Nicotina, Anfetaminas
Alucinogénicas	Variável dependente da droga	Distorção sensorial e perceptiva	Cannabis, LSD

No entanto os efeitos estão directamente relacionados, não apenas com a substância em si, mas também com a sua quantidade e qualidade, bem como com as características do consumidor e do meio onde ocorre o consumo¹⁸.

No consumo de drogas de abuso é importante ter ainda em atenção o grau de dependência e tolerância que o consumidor pode vir a desenvolver, sendo que a dependência se caracteriza pela necessidade incontrolável de continuar o seu consumo depois da fase inicial, em que o consumidor pode ainda resistir sem sofrimento ao consumo¹⁹, enquanto que tolerância diz respeito ao estado de adaptação do organismo à substância, tornando-se necessário o aumento da quantidade ou frequência de administração ou até mesmo o modo de administração para obtenção do efeito esperado¹⁹. O tipo de substância consumida, as vias de

administração, o consumo de outras substâncias e a variabilidade individual, são factores que influenciam o aparecimento de tolerância²⁰.

O consumo de drogas, legais ou ilegais, tem associado um conjunto de riscos e danos, que o tornam um problema de saúde pública, da sociedade, com diversas consequências.

Substâncias consideradas drogas de abuso, provocam problemas do foro psiquiátrico, criam problemas no meio laboral, são causa de diversos acidentes mortais e, contribuem para o agravamento de problemas de saúde, por provocarem alterações do grau de percepção, do humor ou do funcionamento do cérebro.

1.1. – Drogas Lícitas

1.1.1. Álcool Etílico

O álcool é considerado das drogas psicoactivas mais antiga e a mais consumida em todo o mundo assim como a mais devastadora em termos de consequências sociais e para a saúde, já que provoca mudanças do comportamento e cria dependência física e psíquica conhecida por alcoolismo²¹. Em pequenas doses, causa desinibição, euforia, perda de capacidade crítica, no entanto, em doses maiores, causa sensação de anestesia, sonolência e sedação⁶. O uso excessivo pode provocar náuseas, vômitos, tremores, suor abundante, dores de cabeça, tonturas, agressividade, diminuição da atenção, da capacidade de concentração, bem como dos reflexos, aumentando o risco de acidentes. Por outro lado, o uso prolongado pode ocasionar doenças graves tais como, cirrose e atrofia cerebral²².

O álcool corresponde à principal droga de iniciação, aquela que é inicialmente consumida pela maioria das pessoas, provavelmente por ser tão comum no nosso quotidiano.

Desde o início da sua utilização, o álcool tem sido um assunto controverso para a saúde pública e para as sociedades. Por um lado, as bebidas alcoólicas têm desempenhado um papel importante em ocasiões sociais tais como nascimentos, cerimónias religiosas, casamentos, etc. Este tipo de comportamento sempre foi visto como não prejudicial e como um factor positivo para a convivência em sociedade. Por outro lado, o álcool, ao longo dos tempos sempre foi consumido em excesso por alguns indivíduos acabando por causar consequências sociais graves. A definição de problema tem variado de acordo com a época e cultura, no entanto as consequências sociais negativas levaram o clero, profetas, médicos e filósofos a condenar repetidamente o consumo de álcool²².

O álcool é uma droga legal, de grande consumo nas sociedades desenvolvidas, de origem semi-sintética, extraído de cana-de-açúcar, cereais ou frutas, e passado por um processo de fermentação ou destilação¹⁸. A fermentação do açúcar em etanol é uma das primeiras biotecnologias realizadas pela humanidade.

O etanol tem sido utilizado pelo Homem desde a pré-história como ingrediente tóxico de bebidas alcoólicas. Resíduos secos em cerâmica de há 9 mil anos atrás, encontrada na China, mostram que no Neolítico as pessoas consumiam bebidas alcoólicas²³.

a) Estrutura Química e Propriedades

O álcool etílico, também chamado de etanol ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ – figura 1), ou simplesmente álcool, é uma substância orgânica obtida através da fermentação de açúcares, hidratação do etileno ou redução a acetaldeído²⁴, pela reacção representada de seguida: $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6 \rightleftharpoons 2 \text{C}_2\text{H}_5\text{OH} + 2 \text{CO}_2$

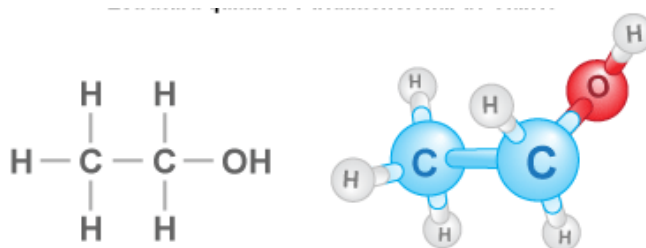


Figura 1 - Estrutura bidimensional (a) e tridimensional (b) do álcool. Este é formado por 2 moléculas de Carbono, 6 de hidrogénio e uma de oxigénio. Adaptado de Carey, 2008.

b) Propriedades Farmacodinâmicas

- Mecanismos de Acção

O álcool, droga psicotrópica, é uma substância que actua no sistema nervoso central, exercendo os seus efeitos através da sua dissolução nas membranas lipídicas, interferindo com as acções químicas que lá ocorrem e causando modificações fisiológicas ou de comportamento⁶. É considerada uma droga dose-dependente uma vez que apresenta diferentes acções consoante a sua dosagem. Em quantidades moderadas, esta droga apresenta uma função estimulante que causa euforia, desinibição, alegria, no entanto é classificada como uma droga depressora do SNC, uma vez que bloqueia consideravelmente o funcionamento normal do sistema nervoso²². O etanol é capaz de afetar todas as células do organismo, no entanto grande parte das suas acções ocorre nos neurónios. O córtex cerebral possui uma

função integradora de estímulos e acções. É esta função que é inibida sobre o efeito do álcool, resultando em pensamentos desorganizados e confusos, perda de equilíbrio, de atenção, de memória, perdas motoras, letargia, confusão, amnésia, perda de sensações, dificuldade de respiração e até morte. Isto acontece porque o álcool altera a permeabilidade da membrana neuronal, a sua fluidez e a função das suas proteínas, penetrando na sua estrutura interna²⁵. Este facto prejudica o funcionamento das bombas de Na⁺/K⁺ e das ATPases, o que reduz a eficiência da condução dos impulsos nervosos ao longo dos axónios. Como consequência, a libertação de neurotransmissores e transmissão de impulsos através da sinapse, é inibida⁶.

O sistema nervoso funciona em equilíbrio, com neurotransmissores excitatórios e neurotransmissores inibitórios. O álcool, assim como outras drogas, é um potencial desregulador deste equilíbrio. É considerada uma droga depressora do SNC, porque tende a aumentar as neurotransmissões inibitórias, ou diminuir as neurotransmissões excitatórias, ou ainda uma combinação das duas acções (Figura 2). As acções excitatórias do álcool, sentidas inicialmente através de quadros de desinibição parecem estar associadas, pelo menos em parte, à supressão do sistema inibitório de transmissão²⁶.

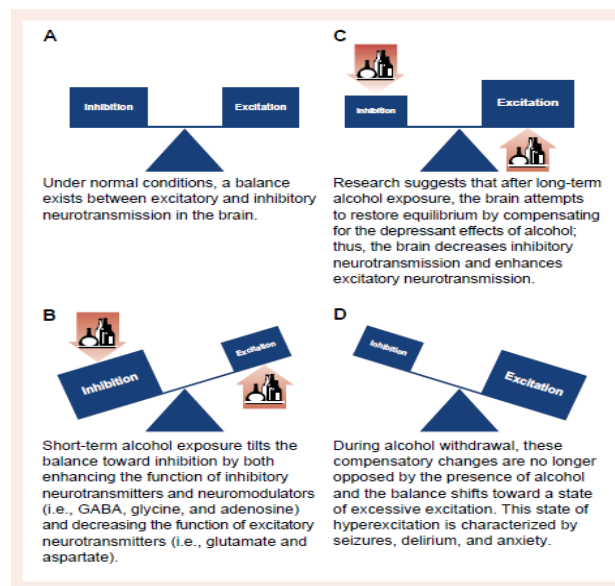


Figura 2 - Representação esquemática dos efeitos do álcool. O álcool tem a capacidade de desregular o equilíbrio do organismo através do aumento de neurotransmissões inibitórias e/ou diminuição das neurotransmissões excitatórias no cérebro. Adaptado de Valenzuela, 1997

O ácido gama-aminobutírico (GABA) é o principal neurotransmissor inibitório do cérebro e um dos mais afectados com a ingestão de álcool. O GABA encontra-se armazenado em vesículas na extremidade distal do neurónio. Quando ocorre um

estímulo, dá-se a fusão dessas vesículas com a membrana pré-sináptica e o seu conteúdo é libertado na fenda sináptica²⁵.

Nos neurónios pós-sinápticos, estão inseridos os receptores GABA adrenérgicos (α -GABA e β -GABA), aos quais estão acoplados canais de cloro e associados receptores benzodiazepínicos, formando um complexo funcional. A ligação do transmissor ao seu receptor promove um aumento na frequência de abertura desses canais de cloro, permitindo um maior influxo de Cl^- para o meio intracelular, tornando-o mais negativo, e promovendo a hiperpolarização neuronal. Depois de algum tempo, o GABA desprende-se do seu receptor e é retirado da fenda sináptica por bombas de recaptação, que os transportam para o neurónio pré-sináptico²⁵.

Com a ingestão de álcool, a molécula de etanol liga-se ao receptor GABA adrenérgico, promovendo uma inibição do mesmo, o que causa relaxamento e sedação do organismo²⁶. O efeito sedativo do álcool é devido à diminuição do sistema neurotransmissor excitatório, sendo importante a sua acção no glutamato, principal neurotransmissor excitatório do cérebro. Este mensageiro químico actua na célula pós-sináptica, especialmente no receptor glutamatérgico N-metil-D-aspartato (NMDA)²⁶. O principal efeito do álcool, em relação a este neurotransmissor, é interagir com os locais de ligação de glicina (aminoácido co-agonista para a abertura dos canais iónicos e consquente hiperpolarização). Dessa forma, a neurotransmissão glutaminérgica, excitatória, é reduzida, causando o efeito depressor do álcool. Outra explicação, para o efeito depressor do etanol, é a de que o etanol parece inibir a entrada de cálcio pelo canais iónicos, diminuindo consideravelmente a libertação de neurotransmissores. Pode-se explicar situações de abstinência, citando que, com a saída do etanol, estes canais iónicos aumentariam o influxo de cálcio e, conseqüentemente, causariam uma neurotransmissão hiperestimulada, provocando os sintomas da síndrome de abstinência. A saída do etanol também pode fazer com que as vias glutaminérgicas superexcitem o SNC o que pode causar convulsões, ansiedade e delírio²².

- Efeitos Farmacodinâmicos

Embora seja conhecido há milhares de anos e intensamente estudado, o mecanismo de acção do álcool, não está ainda totalmente esclarecido, devido, provavelmente ao seu amplo espectro de acção farmacológica que dificulta o seu conhecimento absoluto²⁷.

De forma geral, no alcoolismo, isto é, intoxicação crónica, os órgãos mais afectados são o fígado e pâncreas, enquanto que na embriaguez ou ingestão ocasional de

álcool, isto é, intoxicação aguda, o sistema mais afectado é o SNC. Resumindo, as principais acções do álcool no organismo são:

1. Depressão do SNC: actuando principalmente ao nível do sistema reticular, isto é, parte do cérebro que controla o comportamento, produz sono semelhante ao fisiológico, registado no EEG sem a fase REM (movimento rápido dos olhos ou MOR). Sendo este tipo de sono, a causa do mal-estar ao acordar. O álcool causa ainda, resumidamente: depressão do córtex, dos centros sub-corticais, do cérebro, medula espinhal, bulbo raquidiano, com depressão dos centros respiratórios e vasomotores, que poderá levar à morte. Geralmente há diminuição da regulação térmica, com vasodilatação cutânea e acção sobre o sistema cardiovascular, entre outros²⁵.
2. Inibição da hormona antidiurética: Ocorre um aumento da diurese, que quando associada à toma de antibióticos causa resistência ao antibiótico, já que o nível sanguíneo deste medicamento estará baixo (abaixo do nível eficaz)²⁷.
3. Aumento da relação NADH₂/NAD que determina várias alterações no metabolismo normal do organismo. Um exemplo é a formação do lactato a partir do piruvato, que depende do NADH₂. Com ingestão de álcool há um aumento da síntese de lactato, com consequente aparecimento de acidose láctica, que favorece a precipitação de cristais de urato e desta forma poderá potenciar o desenvolvimento da gota. Por outro lado, como a glicose também é formada a partir do piruvato e este está a ser mais utilizado na síntese do lactato, há o desenvolvimento de hipoglicemia. Contribui para esta hipoglicemia a glicogenólise, provocada pelo álcool e o provável efeito inibidor directo sobre a glicogénese hepática²⁷.
4. Aumento da síntese de triglicéridos: este é um mecanismo muito importante no caso do alcoolismo. O aumento da síntese de triglicéridos hepáticos implicará um acúmulo de gordura neste órgão (esteatose), que pode aumentar o volume do fígado e levar á cirrose hepática. Além disso, haverá uma maior dificuldade na passagem do sangue venoso, com consequente aparecimento de ascite²⁷.
5. Interação com outros fármacos: o álcool tem a capacidade de interagir com muitos fármacos, potenciando ou diminuindo as suas acções farmacológicas. No entanto também a acção normal do etanol, será alterada por esta interacção²⁷.

c) Toxicocinética

- Absorção

Uma vez que fornece calorias, o álcool está inserido no grupo dos alimentos. No entanto e, ao contrário dos restantes alimentos, o álcool não tem necessidade de ser digerido para que o organismo o possa absorver, o que não significa que a grande maioria do álcool consumido não tenha de passar pelo estômago até ao intestino delgado para que ocorra a sua rápida absorção⁶.

O álcool pode penetrar no organismo através de diversas vias, no entanto a mais frequente é a oral⁶. A sua absorção ocorre por difusão passiva e começa quase imediatamente após a ingestão, ocorrendo ao longo do tracto gastrointestinal (cerca de 20% é absorvido no estômago e o restante no intestino delgado). É uma absorção inicialmente rápida, tornando-se mais lenta progressivamente. No geral, 5 minutos após a ingestão, inicia-se a absorção, que se completa em cerca de 3 horas (na primeira hora, $\frac{3}{4}$ da dose ingerida é absorvida)²⁷. Acredita-se que esta queda na velocidade de absorção seja devida a factores como o espasmo do piloro (válvula que separa o estômago do intestino) provocado pelo álcool, o que diminui a sua passagem para o intestino, e a acção irritante sobre as mucosas fazendo com que o organismo diminua sua absorção, como forma de defesa⁶.

A absorção do álcool no trato gastrointestinal é mais rápida do que a sua biotransformação nos tecidos, e como consequência, são encontradas com frequência concentrações significativas de álcool no sangue. Embora a velocidade de absorção, varie bastante entre indivíduos, pelas diferenças inerentes a cada um, o pico sanguíneo máximo é atingido por volta de 30-90 minutos após a ingestão⁶.

De uma forma geral, os factores que influenciam a absorção do álcool no tracto gastrointestinal são:

- Volume e concentração da bebida: Bebidas muito concentradas mais rapidamente serão absorvidas no estômago. No entanto, se o teor alcoólico for demasiado alto, irá ocorrer uma rápida contracção do piloro e a absorção diminuir.
- Tempo de ingestão da bebida: se a bebida é ingerida de uma vez, a absorção é mais rápida, uma vez que a concentração de álcool é elevada.
- Presença de alimentos no estômago: Alimentos no estômago diminuem a velocidade de absorção, devido à diminuição do contacto do álcool com as mucosas (a absorção completa do álcool de pessoas em jejum ocorre em cerca de 2 horas e em pessoas com estômago com alimentos em cerca de 6 horas)²⁷.

Outros factores individuais como o peso, também irão influenciar a absorção do álcool.

- Distribuição

Após a absorção, o álcool distribui-se por todos os tecidos do organismo, uma vez que este é facilmente dissolvido em água e, é a proporção de água num tecido que determina a sua concentração de álcool. O sangue é constituído por cerca de 70% de água e por essa razão consegue uma grande concentração de álcool, por outro lado os músculos e ossos, por terem uma baixa percentagem de água têm igualmente um baixo potencial de concentração de álcool⁶.

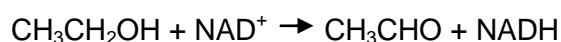
O álcool afecta principalmente o SNC, principalmente o cérebro, devido essencialmente á grande irrigação sanguínea deste órgão e pelo facto de este conseguir atravessar a barreira hemato-encefálica. Por essa razão a concentração de álcool no sangue é sensivelmente a mesma que no cérebro⁶.

Uma vez que todos os Humanos têm a mesma proporção de diferentes tecidos e água, é possível calcular a concentração de álcool no sangue. A concentração de álcool no sangue (TAS), como o nome indica, é a quantidade de álcool na corrente sanguínea e é expressa como uma percentagem do peso de álcool por 100 unidades de volume de sangue⁶. Tipicamente, a razão é expressa como miligramas (mg) de álcool por 100 mililitros (ml) de sangue. Portanto, uma gota de álcool (cerca de 10 mg) em 1000 gotas de sangue (aproximadamente 100 ml), dá uma TAS de 0,01% (100 ml de sangue pesa cerca de 100 g).

- Metabolismo e Eliminação

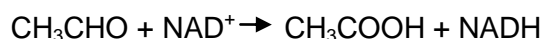
Ao contrário da maioria dos solventes anestésicos, o álcool é quase totalmente biotransformado no organismo, sendo que apenas uma pequena fracção inalterada é eliminada pelo ar expirado (cerca de 2%)²⁷. Quantidades mínimas de álcool podem também ser excretadas pela saliva, suor, lágrimas, urina e leite. Cerca de 90% a 98% do álcool é biotransformado ao nível do fígado, envolvendo enzimas desidrogenases⁶. A biotransformação ocorre essencialmente em duas fases:

1) A principal via de metabolização é a oxidação catalisada pela Álcool desidrogenase (citoplasma) que depende do NAD⁺ como cofactor. Esta reacção vai levar à formação de aldeído acético e à redução do NAD⁺ em NADH.



2) A enzima aldeído desidrogenase é 3 a 4 vezes mais energética que a álcool desidrogenase, assim o aldeído acético, normalmente, não se acumula no organismo.

3) Dá-se a degradação do etanol é a conversão do aldeído acético, ou acetaldeído, em ácido acético nas mitocôndrias e é catalisada pela aldeído desidrogenase, que também necessita de NAD^+ como cofactor.



O ácido acético será, finalmente, oxidado em CO_2 e H_2O através do Ciclo de Krebs. Interessa ainda saber que a concentração sanguínea de aldeído acético é baixa, uma vez que a sua oxidação se dá a uma velocidade elevada, ultrapassando a do etanol. Se assim não fosse, o organismo iria expressar os efeitos de uma concentração elevada deste composto, como rubor facial, hipotensão, náuseas e vômitos. O aldeído acético é também um dos responsáveis pelos sintomas da ressaca⁶.

Uma série de alterações metabólicas acompanha a biotransformação do álcool²⁷. Por exemplo:

-Aumento na produção de ácidos gordos e diminuição da oxidação destes, provavelmente devido ao aumento na relação NADH_2/NAD , que ocorre na primeira fase da biotransformação;

-Diminuição na eliminação urinária do ácido úrico, por mecanismos ainda não totalmente esclarecidos.

-Perda elevada de magnésio pela urina, o que leva a vômitos e diarreias.

1.2. – Drogas Ilícitas

1.2.1. Alucinogénicos

1.2.1.1. Introdução

Os alucinogénicos pertencem a um grupo de fármacos cuja acção mais característica passa pela alteração da percepção sensorial do indivíduo, causando alucinações que podem desencadear alterações de humor e faculdades cognitivas¹⁸. Alucinação é então definida como uma percepção vazia do objecto, isto é, que não possui uma correspondência com a realidade ou estimulação sensorial, no entanto o indivíduo considera-a real²⁸.

De acordo com esta definição, uma alucinação acontece quando um indivíduo ouve ou vê algo que não existe, mas que ele acredita que aquela distorção da realidade é de facto real. Esta incapacidade para distinguir a realidade percebida por outras pessoas é conhecida como psicose²⁸.

A alteração sensorial que advém do uso de alucinogénicos, não inclui apenas alucinações, mas também estados de excitação delirante em que o indivíduo vivencia

as mesmas sensações segundo uma determinada conotação ideológica e afectiva, podendo originar crises de pânico ou alterações da capacidade de percepção¹⁸.

A sua acção farmacológica é mediada por uma grande quantidade de substâncias que podem administrar-se em simultâneo, actuando como sinergistas ou antagonistas.

O efeito alucinante não é o mesmo para todos os indivíduos que o experimentam, alguns são afectados mais intensivamente na sua capacidade psíquica, de tal forma que esta pode ser rica em conteúdos sensoriais ou, por outro lado, caracterizar-se pela desorganização psíquica, alterações ideológicas com conteúdos paranóicos ou sensação de ansiedade¹⁸.

Os indivíduos com quadros delirantes, induzidos pelo efeito alucinante, onde as alucinações complementam o conteúdo psicótico, convertem-no num paciente com grande risco para si próprio e para os outros, já que a distorção da realidade pode originar actos violentos ou potencialmente perigosos¹⁸. Os objectos poderão parecer alterados, ou de diferente tamanho do real, e as próprias percepções possuem uma qualidade que não corresponde á realidade, havendo perda da noção temporal. O encanto é descrito como um elemento característico da experiência alucinatória²⁸

No entanto a capacidade para experimentar alucinações, acaba por se extinguir e, se o sujeito continuar a administrar doses progressivas da droga, a experiência puramente alucinatória chega ao fim, havendo necessidade de passar por um período refractário de 2 a 3 dias, em alguns casos, antes de poder repetir a experiência. É por esta razão que estas substâncias não são capazes de produzir uma verdadeira adicção. Apesar disso, estas substâncias desestruturam o conteúdo psicológico, ao ponto de serem necessários alguns dias para recuperar plenamente a capacidade cognitiva e capacidade de resposta, uma vez que o seu uso frequente empobrece a mente favorecendo o desenvolvimento de transtornos mentais, podendo originar quadros delirantes, geralmente pouco elaborados e sistematizados¹⁸.

Existem inúmeras substâncias de acção alucinogénica que, independentemente da sua origem, partilham similaridades pelo que neste estudo apenas serão abordados os canabinóides.

Canabinóides

Os canabinóides derivam da planta *Cannabis Sativa*, originária da zona do Mar Negro e do Mar Cáspio, que cresce em regiões temperadas e tropicais. Pela enorme resistência das suas fibras, esta planta é utilizada, desde a antiguidade, como fonte de fibras para vestuário e cordoaria³⁰.

A primeira referência relativamente a esta planta, data de 2.737 anos A.C. e foi encontrada na farmacopeia do imperador Shen Nuna, sendo aconselhada para o tratamento da malária, dores reumáticas e desordens femininas. Nos textos sagrados

do hinduísmo, em particular no Atharva Veda, existem também referências a esta planta. Foi sempre bastante popular no meio médico e farmacológico, embora as suas indicações terapêuticas sejam um pouco confusas⁶. Naquela época, parecia existir a crença de que a planta ajudava a diminuir o mal-estar provocado por "desarranjos" cíclicos ou crónicos. Até o Velho Testamento faz referência a esta planta (com o nome de kalamo) quando Salomão canta e louva as suas propriedades⁶.

Em termos de consumo psicoactivo, é também uma das primeiras drogas com este tipo de evidências¹⁸. A "História das Guerras Médicas" de Heródoto relata como os Escitas (povo da zona de origem da *Cannabis Sativa*) consumiam a planta para se intoxicarem (2.500 A.C.). No século XII, o Santo Ofício acusou qualquer pessoa que usasse cannabis de bruxaria, acusando inclusivamente Joana D'Arc, em 1430, de usar várias ervas para "ouvir vozes". Nos séculos XII e XIII verifica-se um alargamento da sua utilização no mundo islâmico. No Egipto, existia tolerância em relação ao seu consumo, tendo este a função de diferenciar os integrados e os excluídos da sociedade, como foi descrito nas "Mil e uma Noites". A campanha de Napoleão no Oriente contribuiu também para a expansão desta droga, levando-a até aos meios letrados europeus¹⁸.

A *Cannabis Sativa* foi introduzida nas Américas pelos espanhóis aquando das descobertas, tendo sido plantada no Chile no final do século XVI. Contudo, existem também teorias que defendem que esta planta existia no continente americano muito antes da sua descoberta. O rei Jaime I incentivou os colonizadores britânicos na América do Norte a cultivar a planta para conseguirem materiais para produção de cordas e velas para os navios da Armada Real. Mais tarde, durante a 2ª Guerra Mundial, o Departamento da Agricultura voltou a incentivar a plantação para produzir fibras para a indústria têxtil⁶.

No século XIX, intelectuais e escritores europeus difundem no Ocidente o uso recreativo da *Cannabis Sativa*, enquanto que o médico particular da rainha Vitória da Inglaterra, após ter estudado a planta durante cerca de 30 anos, recomenda-a para casos de enxaqueca, insónia senil, depressões, estados epilépticos, cólicas e ataques de asma. De facto, durante todo este século, centenas de estudos e artigos foram produzidos a propósito das propriedades medicinais desta planta.

Na Holanda, alcançou notoriedade como droga ilegal nos inícios dos anos 60. Por volta dos anos 70, o seu consumo tornou-se o principal símbolo dos *hippies*, considerada a droga da amizade e uma das máximas deste movimento¹⁸.

Apresenta-se sob três formas que levam a efeitos de intensidade variável: a *marijuana* ou *erva* (obtida através de extremidades secas da planta), o *haxixe* ou *chamon* (obtida a partir de resina das flores e folhas) e o *óleo de cannabis* ou *óleo de haxixe*¹⁸.

Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC ou simplesmente THC), é o princípio activo responsável pelos seus efeitos e está presente na planta. É por essa razão, possível consumir directamente das suas folhas, dada a sua riqueza a este nível⁶.

Na Europa, a resina é a forma habitualmente consumida, que pode conter entre 0,5 a 10% de THC. Esta é obtida por extracção com solventes orgânicos, nomeadamente gasolina ou clorofórmio, para a purificar e, desta forma, alcançar concentrações ainda maiores de canabinóides¹⁸. Esta resina pode-se apresentar na forma líquida ou sólida, sendo as bolas de resina, de coloração castanha-esverdeada, maleáveis por acção do calor e com odor característico.

A maioria dos canabinóides é fumada com tabaco, no entanto é possível serem consumidos por ingestão. Os efeitos fazem-se sentir em relativamente pouco tempo e variam em função das doses, da qualidade da substância, da quantidade consumida, bem como do ambiente de consumo (individualmente ou em grupo) das características de quem consome (idade e sexo) e tempo de consumo¹⁸.

O uso prolongado de canabinóides por inalação provoca alterações das células do aparelho respiratório e aumenta a incidência de cancro do pulmão. Um dos efeitos associados a um longo período de exposição aos canabinóides é a dependência dos efeitos psicoativos com a cessação do seu uso. Os sintomas da dependência dos efeitos psicotrópicos da planta incluem agitação, insónia, irritabilidade, náuseas e câimbras³¹. Pesquisas também mostram que a *Cannabis* não causa dependência física (como cocaína, heroína, cafeína e nicotina) e que a suspensão do uso não causa síndrome de abstinência (como o álcool e a heroína)³¹. O seu uso prolongado em algumas circunstâncias pode causar dependência psicológica, e pode levar ao consumo de outras drogas.

a) Estrutura Química e Propriedades

O termo canabinóide foi atribuído ao grupo de compostos com 21 átomos de carbono presentes na *Cannabis sativa*, além dos respectivos ácidos carboxílicos, análogos e possíveis produtos de transformação³¹. Os canabinóides são moléculas muito lipossolúveis que ao contrário de outros compostos psicoactivos, apresentam um carácter neutro e, por conseguinte, não passíveis de extracção por soluções aquosas ácidas ou alcalinas, sendo relativamente voláteis, torna-se fácil a sua volatilização por acção do aumento da temperatura¹⁸.

Os compostos canabinóides podem ser classificados como terpenofenóis e não foram isolados em qualquer outra espécie vegetal ou animal. A estrutura típica de um canabinóide está representada na figura 3³¹.

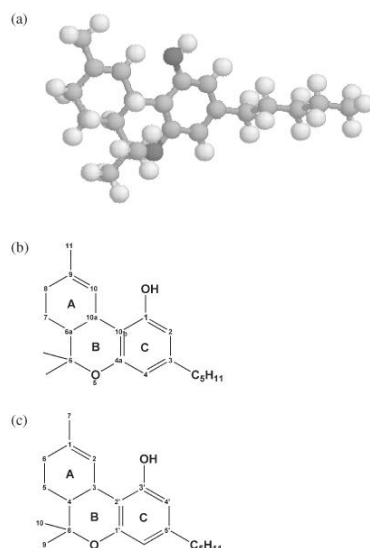


Figura 3 - Estrutura dos Canabinóides. Na figura a) apresenta-se a estrutura tridimensional de um canabinóide, b) e c) apresenta-se dois sistemas de numeração utilizados para compostos canabinóides Adaptado de Honório, 2006

A *Cannabis sativa* é uma planta complexa que contém aproximadamente 480 substâncias químicas diferentes, distribuídas em 18 classes químicas. Dentro destas substâncias, destacam-se os óleos essenciais, flavonóides, açúcares, aminoácidos, ácidos gordos, compostos nitrogenados e terpenofenóis³². A atividade farmacológica desta planta está associada à classe terpeno-fenólica, composta por mais de 60 canabinoides. Estes são responsáveis pelos efeitos da planta e classificados em dois grupos: os canabinoides psicoativos (por exemplo, Δ^8 -tetraidrocanabinol, (-)- Δ^9 -trans-tetraidrocanabinol (THC)) e o seu produto activo, o 11-hidroxi-delta-9-tetraidrocanabinol) e os não psicoactivos (por exemplo, canabidiol e canabinol). Entre todos os canabinoides contidos na *Cannabis sativa L.*, o THC é o principal composto químico devido ao seu pronunciado efeito psicoativo. É encontrado na planta madura, em grande concentração nas flores, com valores decrescentes nas folhas e apenas vestigial no caule e ramos, não sendo encontrado nas raízes³².

b) Propriedades Farmacodinâmicas

O estudo sistemático da *Cannabis sativa* e de seus principais componentes (cannabinóides) iniciou-se na década de 60, principalmente como resultado das sérias implicações sociais relacionadas a esta planta³¹.

As acções psicotrópicas dos cannabinóides dão-se ao nível do cérebro e é o resultado do efeito das drogas nas neurotransmissões. As pesquisas realizadas inicialmente, (sobretudo em animais), estavam focadas nos efeitos dos cannabinóides sobre o neurotransmissor envolvido em processos da memória, a acetilcolina. Ficou provado que pequenas doses de THC diminuem o volume de acetilcolina, principalmente no

hipocampo, resultando numa diminuição da actividade neurotransmissora⁶. O isolamento, a elucidação das estruturas, a estereoquímica, a síntese, o metabolismo, a farmacologia e os efeitos fisiológicos dos canabinóides estenderam-se durante os anos 80 e 90, sendo realizada a identificação e clonagem dos receptores canabinóides específicos (CBRs), localizados no sistema nervoso central (CB₁) e no sistema nervoso periférico (CB₂), além da identificação dos ligantes canabinóides endógenos³¹. Estes receptores são estimulados exclusivamente pelo THC e estão localizados predominantemente em áreas do cérebro que controlam a memória, a cognição, o sistema locomotor e o humor. Os receptores CB₂ encontram-se essencialmente no sistema imunitário⁶. Através destes estudos, foi possível compreender alguns aspectos importantes relativamente ao mecanismo de acção dos canabinóides.

- Mecanismo de Acção

Nos anos 80 formulou-se a hipótese de que os compostos canabinóides actuariam através de um conjunto farmacologicamente distinto de receptores. Actualmente apenas se conhecem dois subtipos de receptores canabinóides o CB₁ e CB₂. É em 1986 que Howlett e colaboradores demonstram que o THC inibe a enzima intracelular, adenilato ciclase e que essa inibição ocorria apenas na presença de um receptor canabinóide, isto é, na presença de um complexo de proteínas-G³¹. Os receptores canabinóides são uma classe de receptores acoplados à proteína G ativados por canabinóides.

Aos receptores canabinóides, CB₁ e CB₂, é atribuída a responsabilidade por vários efeitos bioquímicos e farmacológicos produzidos pela maioria dos compostos canabinóides³¹. No entanto, ainda não são conhecidas as diferenças funcionais entre os dois tipos de receptores e apesar de serem bastante similares, não são tão similares como outros membros de muitas famílias de receptores. As diferenças entre CB₁ e CB₂ indicam que deveriam existir substâncias terapêuticas que actuariam apenas sobre um ou sobre outro receptor e desta forma, iriam activar ou bloquear o receptor canabinóide apropriado. No entanto o que acontece é que apesar das diferenças entre os receptores canabinóides CB₁ e CB₂, a maioria dos compostos canabinóides interage de forma similar na presença de ambos receptores³¹. A pesquisa por compostos que se liguem a apenas um ou outro receptor canabinóide é uma forma utilizada há vários anos para obter compostos com efeitos medicinais específicos.

As células do organismo respondem de forma distinta quando um ligante interage com o receptor canabinóide. O processo inicia-se através da activação das proteínas-

G, responsáveis pela transdução de sinal, o que provoca alterações em vários componentes intercelulares (abertura ou bloqueio dos canais de cálcio e potássio, promovendo alterações nas funções celulares). Os receptores canabinóides estão inseridos na membrana celular, onde estão acoplados às proteínas-G e à enzima adenilato ciclase (AC). (figura 4) Os receptores são activados quando interagem com ligantes, tais como anandamida ou o THC, após esta interação, vão ocorrer uma série de reacções, incluindo a inibição da AC, que promove a diminuição da produção de adenosina monofosfato cíclica (cAMP) (da qual dependem as atividades celulares), a abertura dos canais de potássio (K^+), que diminui a transmissão de sinais e encerramento dos canais de cálcio (Ca^{2+}), que leva a uma diminuição na libertação de neurotransmissores³¹. No entanto o resultado final desta interação vai depender do tipo de célula, do ligante e de outras moléculas que podem competir pelos locais de ligação deste receptor.

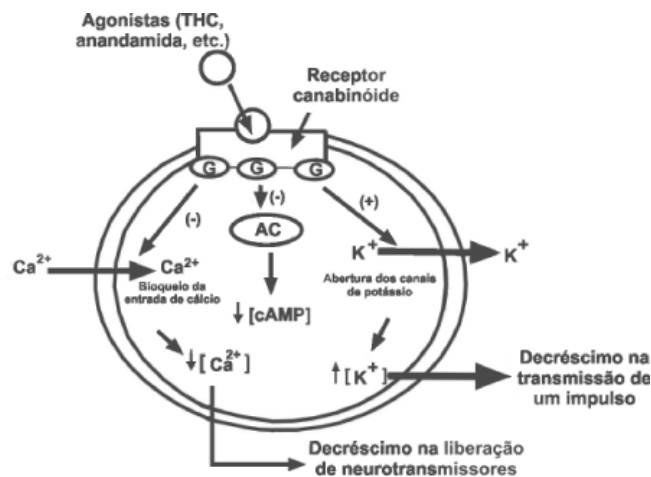


Figura 4 - Reações intracelulares que ocorrem quando agonistas interagem com receptores canabinóides. Os receptores canabinóides estão inseridos na membrana celular, acoplados às proteínas-G e à adenilato ciclase (AC). Estes são activados pela interação com o THC, que conduz à inibição da AC, diminuindo a produção de cAMP que por último leva à diminuição da libertação de neurotransmissores. Adaptado de Honório, 2006.

Os agonistas para os receptores canabinóides podem ser de vários tipos e são classificados de acordo com dois factores: a potência de interacção com o receptor canabinóide (esta potência determina a dose efectiva do fármaco) e a eficácia, que determina a extensão máxima do sinal que estes fármacos transmitem às células³¹.

- Efeitos Farmacodinâmicos

Numerosos estudos sumarizam os efeitos psicológicos e fisiológicos do THC e canabinóides similares, que geralmente são dependentes da dose e bastante

complexos, afectando a percepção, a cognição, a performance psicomotora bem como o SNC, os sistemas cardiovascular, gastrointestinal, respiratório, hormonal, imunitário e outros órgãos³³.

Os efeitos psicológicos são uma mistura de acções afectivas, sensoriais e somáticas no SNC, que consistem numa alternância entre efeitos estimulantes e depressores³³.

Como já foi referido anteriormente, os efeitos provocados pelo consumo de canabinóides, dependem da dose administrada. Sendo assim a administração de doses moderadas, 20 a 30 mg, produzem sensação de bem-estar, desorganização de pensamento e alterações psico-sensoriais podendo levar a uma maior intensidade e qualidade na percepção de imagens, cores e sons¹⁸. Podem ocorrer períodos de euforia alternados com períodos de sonolência, perdendo-se a noção temporal. Por outro lado se a dose aumentar, principalmente por períodos prolongados, a distorção da realidade é mais intensa, podendo haver ansiedade, fenómenos de alucinação constituindo uma autêntica psicose com delírio e pensamento desestruturado¹⁸.

A diferença fundamental relativamente a outros alucinogénicos é a sensação de alegria incontrolável muito comum quando se administra THC e, excepcionalmente, com outras substâncias¹⁸.

A tolerância a canabinóides não está ainda totalmente esclarecida, existindo diversos estudos contraditórios, no entanto a exposição crónica em doses baixas ou moderadas de canabinóides produz fenómenos de tolerância inversa. Por outro lado doses elevadas durante períodos prolongados originam quadros psicóticos, que podem tardar várias semanas a reverter por completo, sendo que o indivíduo adaptado tolera melhor as doses elevadas que o que não se encontra adaptado⁶.

c) Toxicocinética

A via de administração determina a toxicocinética dos canabinóides, particularmente a absorção e biotransformação³⁴

A *cannabis sativa* é tipicamente utilizada na forma de cigarros ou *pipas* (pequenos cachimbos) contendo em média 0,5 a 1 grama da erva e a concentração THC varia de 0,5 a 5,0%. Também pode ser incorporada em alimentos e ingerida na forma de bolos, biscoitos, ou ainda adicionada na forma de extracto ou solução alcoólica em bebidas³⁴.

- Absorção

A absorção de THC depende essencialmente do modo de consumo. Os canabinóides são bem absorvidos por via respiratória e digestiva, apesar de haver referências do seu uso por via parental¹⁸.

A forma mais rápida e eficiente de absorção é através da aspiração dos seus vapores, que resulta numa absorção directamente através dos pulmões e a acção do THC é conseguida em poucos minutos (15 a 30 minutos)⁶. A biodisponibilidade da *Cannabis* por esta via sofre grandes variações individuais de 1 a 24%. A dose inalada necessária para produzir os efeitos farmacológicos no Homem varia de 2 a 22 mg, sendo que a fração disponível para ser absorvida raramente excede 10 a 25 % de THC, isto é a biodisponibilidade é baixa (4 a 12%) por essa razão, a dose realmente absorvida varia de 0,2 a 4,4 mg³⁴.

Esta variação deve-se a diversos fatores, tais como perdas significativas do THC durante a pirólise (23 a 30%) Além disso, apenas 20 a 27% de THC fica disponível na corrente primária (fumo inalado) e também as variações individuais de inalação relacionadas com o acto de fumar (como, por exemplo, número e tempo de duração das tragadas, intervalo de tempo entre as tragadas e volume do fumo inalado)³⁴. Outro factor importante é a quantidade de pessoas que partilham o cigarro, já que um maior número de fumadores, diminui a quantidade de cannabis disponível. A quantidade de THC num cigarro de *Canabis*, que é absorvido pelo acto de fumar, ronda os 20%, sendo que os restantes 80% são perdidos através da combustão, fluxo lateral e absorção incompleta dos pulmões⁶. Portanto, mesmo quando inalado de forma intensa, pouco mais de 50% do THC é absorvido.

A ingestão oral de cannabis é muito mais lenta e relativamente ineficiente. O início de acção é mais longo do que quando fumado, levando cerca de uma hora. A cannabis é absorvida principalmente através do sistema gastrointestinal, e o pico nos níveis plasmáticos pode ser atrasado por duas a três horas após a ingestão. Outra diferença importante é que o sangue contendo cannabis de ingestão oral passa pelo fígado antes de ir para o cérebro ao contrário do que acontece com a cannabis absorvida por inalação do fumo⁶. O processamento que ocorre no fígado limpa a maior parte do THC de modo que quantidades menores têm a oportunidade de exercer acção no cérebro. Por outro lado, os efeitos da droga, após a ingestão oral, podem ser disfrutados durante longos períodos de tempo (geralmente quatro a seis horas). A dose de cannabis ingerida por via oral, necessária para criar um efeito comparável ao efeito causado pela inalação de fumo, é estimada como três vezes maior⁶.

A biodisponibilidade pela via oral é pequena e extremamente variável, apesar do THC ser bem absorvido na porção superior do intestino delgado (90 a 95%), em média, somente 6% será absorvido. Este facto deve-se à extensa biotransformação hepática decorrente do efeito de primeira passagem pelo fígado. Além disso, parte da dose de THC sofre degradação no estômago devido à acidez e aos microorganismos da flora intestinal³⁴.

- Distribuição

A utilização do pico de concentração máxima plasmática para avaliar os efeitos da cannabis poderá levar a interpretações erradas, uma vez que os canabinoides psicoactivos são altamente lipossolúveis, o que os torna praticamente insolúveis em água. Por essa razão os níveis de THC no plasma descem rapidamente, já que este se deposita nos tecidos de vários órgãos, particularmente nos tecidos moles com elevado conteúdo de gordura. Avaliações a órgãos após a ingestão de cannabis revelam concentrações elevadas de THC nomeadamente no Cérebro, pulmões, rins e fígado⁶. Daí que o rápido desaparecimento de THC da circulação se deva principalmente a sua redistribuição para outros tecidos, e não tanto à sua biotransformação³⁴. Assim sendo, mesmo que os níveis de THC no sangue sejam iguais a zero, em alguns órgãos estes níveis poderão ser substancialmente mais elevados⁶. Além disso o THC tem a capacidade de atravessar a barreira placentária, atingindo o feto.

- Metabolismo

O seu metabolismo é bi-fásico, convertendo-se primariamente em 11-hidroxi- Δ^9 -THC, que é um metabolito activo, lipofílico capaz de atravessar a barreira hematoencefálica e, posteriormente, através de novas hidroxilações e desmetilações, em Δ^9 -THC-COOH (ácido Δ^9 -tetrahydrocannabinol) tornando-se mais polar e hidrossolúvel, sendo principalmente eliminados pela urina¹⁸.

O THC e o 11-hidroxi- Δ^9 -THC após a distribuição são lentamente libertados para a circulação geral, em vários dias, e, em alguns casos, semanas³⁴. Embora esta biotransformação ocorra maioritariamente no fígado, pode ocorrer noutros órgãos⁶.

No fígado, ocorre a converção do 11-hidroxi- Δ^9 -THC em muitos produtos inactivos, incluindo o ácido 11-nor- Δ^9 -tetrahydrocannabinol-9-carboxílico (11-nor- Δ^9 -THC-COOH), também conhecido como 9-carboxi-D 9-tetrahydrocannabinol (9-COOH- Δ^9 -THC), composto de natureza polar, e principal produto e mais abundante encontrado no plasma e eliminado na urina conjugado ao ácido glucurónico. Menos de 1% do THC é

eliminado inalterado pela urina³⁴. Alguns metabólitos que poderão estar ainda activos no organismo, podem ser detectados no corpo, pelo menos até 30 dias após a ingestão de uma dose única e na urina durante várias semanas na sequência de uso crónico⁶.

- Eliminação

Mais de 65% da cannabis é excretada pelas fezes e aproximadamente 20% é excretada pela urina. A maioria da cannabis (80 a 90%) é excretada num prazo de cinco dias, na forma de metabólitos hidroxilados e carboxiados. Existem dezoito metabólitos ácidos da cannabis identificados na urina e a maioria desses metabolitos, forma um conjugado com o ácido glucorónico aumentando a sua solubilidade na água³⁵. Entre os principais metabolitos (THC, 11-hidroxi- Δ 9-THC, e Δ 9-THC-COOH), o Δ 9-THC-COOH é o conjugado glucurónico primário encontrado na urina, enquanto que o 11-hidroxi- Δ 9-THC é a forma predominante nas fezes. Como já foi referido o THC é extremamente solúvel em lípidos, que resulta numa reabsorção tubular, levando a uma baixa excreção renal do fármaco inalterado³⁵.

1.2.2 – Depressores do SNC

1.2.2.1 – Origem e Substâncias derivadas dos Opiáceos

O ópio é obtido a partir papoila *Papaver Somniferum*, (também conhecida por papoila dormideira), nativa do Médio Oriente nas margens do Mar Mediterrâneo apesar de, actualmente, ser cultivada amplamente por todo Médio Oriente e Ásia⁶. Após a queda das pétalas, a cápsula, sensivelmente do tamanho de um ovo, fica exposta. O ópio é a resina que se obtém através de incisões na cápsula, caracterizando-se por ser uma substância leitosa de cor branca que depois de seca adquire uma consistência pastosa de coloração acastanhada, forte odor e sabor amargo, comercializado em diversas qualidades dependendo de quando foi obtido, ditando a textura que terá que vai desde pastosa a seca e dura¹⁸ (figura 5).



Figura 5 - Papoila Papaver Somniferum com incisões a partir das quais se obtém a resina a que se designa de Ópio. Adaptado de Maisto 2011.

A descoberta de restos de cápsulas desta planta que remontam à Pré-História indica que esta é uma das drogas mais antigas conhecidas pelo homem, indicando com clareza que as suas acções narcóticas eram conhecidas e aproveitadas⁶. O uso de preparações de ópio bruto faz parte de uma prática antiga já que existem evidências de que as civilizações Sumérias e Assírios cultivavam e usavam ópio, há 6000 anos atrás. Os antigos egípcios aperfeiçoaram o seu uso, através da adição de outros ingredientes, para fins terapêuticos há 3.500 anos atrás, como documentado no "Papiro Terapêutico de Tebas" (6 – Maisto, 2011).

Esta droga era essencialmente utilizada para esquecer as preocupações quotidianas, a fome e a fadiga, e até para o culto aos deuses. Através da cultura grega e, mais tarde, da romana, as propriedades terapêuticas do ópio chegaram aos médicos da Europa Medieval, sendo esta droga prescrita pelas suas propriedades antitússicas, antidiarreicas, hipnóticas, analgésicas, ansiolíticas e euforizantes¹⁸.

O uso de ópio para fins medicinais e lazer tornou-se generalizado entre os povos islâmicos do Médio Oriente, talvez devido a uma proibição explícita do consumo de álcool e outras drogas, excepto opióides⁶.

A dependência do ópio foi reconhecida pela primeira vez como um problema na China, através do primeiro decreto contra o ópio, emitida em 1729. No entanto, a China já tinha tantos viciados em ópio que a demanda manteve-se muito alta⁶.

No ocidente, o hábito de se fumar ópio ocorre no século XVIII e coincide com o aumento de plantações da planta responsável, o que contribuiu para o aparecimento de casos de dependência, considerados estados patológicos¹⁸.

No final do século XVIII, com o objectivo de aperfeiçoar e aumentar os efeitos do ópio existe a tentativa de certos investigadores em purificá-lo, o que viria a aumentar ainda mais os problemas de adição. Em 1803, o farmacêutico alemão Sertürner, desenvolve um método que separava a morfina a partir do ópio, principal composto químico activo do ópio e dez vezes mais potente⁶. Mais tarde, Wood utiliza-a na sua forma pura, pela

via parental, para o tratamento da dor, que juntamente com o desenvolvimento concomitante da seringa hipodérmica se tornou um sério problema de dependência na Europa e Estados Unidos⁶.

Em 1874, o químico inglês Alder Wright, isolou um novo composto químico com base numa alteração da morfina, a diacetilmorfina, também conhecido por heroína⁶.

Foi no século XIX, que esta droga se tornou um centro de conflito internacional opondo a Inglaterra à China, originando aquela que ficou conhecida como a Guerra do Ópio. Após dois anos constata-se a derrota dos exércitos chineses e, por isso, a queda dos entraves à livre importação de ópio, evidenciando que interesses não humanitários, mas sim políticos e comerciais comandavam, através dos tempos, as acções de combate ao uso de drogas¹⁸.

No final do século XIX, o consumo de morfina está interligado ao meio artístico e literários ocidentais sendo que o snobismo levado ao extremo fez com que se considerasse positivo o consumo de morfina. No entanto a classe médica e as autoridades sanitárias ganham consciência do risco que pressupõe o uso de opiáceos e exigem que se estabeleçam restrições ao seu uso¹⁸.

Os opióides integram o grupo dos narcóticos, sendo bem conhecidas as suas acções ao nível do SNC. O extracto de ópio é um refinado do ópio bruto que contém 10% de morfina e o denominado ópio total. O ópio puro pode-se refinar mediante processos de dissolução, filtração e evaporação, com distintos dissolventes para este fim, geralmente clorofórmio e água acidificada ou alcalinizada. Também é comum a adição de outros ingredientes, tais como, a goma arábica, a mirra, o incenso, quando é intenção utilizar o ópio em bruto, de forma a impedir o seu deterioração¹⁸. As formas de utilização do ópio, entre as quais se destaca o seu aquecimento suave, com o objectivo de o tornar pastoso e, conseqüentemente maleável, permite a sua mistura com outras substâncias tais como o tabaco. Por aquecimento ou simples combustão, são volatilizados os seus alcalóides livres. A extracção dos alcalóides do ópio, é um processo muito sensível que não requer grandes meios, bastando para o efeito a solubilização em água acidificada e posterior alcalinização e extracção com clorofórmio ou outros dissolventes orgânicos ou mediante a extracção por cromatografia em coluna, sendo estes comercializados em forma de sais¹⁸.

No SNC, são sintetizados os compostos químicos com acções opióides (ex.: endorfinas), denominados opióides endógenos, que funcionam como neurotransmissores⁶. O mecanismo de acção dos opióides endógenos é semelhante ao dos exógenos visando a estimulação ou a inibição competitiva de determinados receptores neuronais do sistema nervoso. Os opióides exógenos correspondem a um grupo formado pelos alcalóides naturais encontrados no ópio e seus derivados, e um

grupo de fármacos que, apesar de terem uma estrutura química muito distinta, possuem acções farmacológicas semelhantes. Mediante o estudo das acções dos diferentes fármacos com acção opióide, estabeleceu-se uma classificação dos diferentes receptores em que exercem a sua acção. A descrição das acções mediadas pelos diferentes receptores constitui apenas uma simplificação da realidade, com mera intenção de clarificar os efeitos tóxicos das diferentes substâncias opióides¹⁸. Os fármacos opióides podem dividir-se em três grupos fundamentais, nomeadamente, agonistas opióides ou morfínicos, com acção fundamental sobre determinados receptores, agonistas-antagonistas parciais, que possuem uma acção mista, estimulando certos receptores e inibindo competitivamente outros e, por fim, antagonistas opióides, que produzem a inibição competitiva da acção mediada pelos agonistas opióides. Os fármacos pertencentes ao primeiro e segundo grupo, por ordem de efeito causam dependência. Dependendo das suas características cinéticas e potência de estimulação dos receptores, a causa de dependência de cada fármaco é mais ou menos intensa em cada um dos grupos. Em geral, os compostos mais lipossolúveis, cuja distribuição no SNC é mais rápida e a sua semivida curta, causam maior dependência¹⁸.

- Morfina

A morfina foi o primeiro alcalóide activo extraído do ópio, em 1803, por Adam Sertürner, sendo classificada como um fármaco narcótico do grupo dos opiáceos, constituindo a base dos opiáceos naturais e semi-sintéticos⁶.

A designação morfina surgiu pois Adam Sertürner, durante as suas experiências, ficou tão impressionado pelo estado de dormência que esta substância lhe causava que decidiu homenagear o deus grego do sono, Morfeo, tornando-se num dos estupefacientes mais activos conhecidos e num produto de grande aplicação médica⁶. No entanto, a descoberta desta substância foi oficialmente atribuída a Friedrich William Sertürner, em 1817, ano em que ele atribui o nome de *morphium* ao produto que acaba de extrair do leite de papoila *Papaver Somniferum*¹⁸. A morfina é o opiáceo mais antigo e mais utilizado, constituindo o analgésico de eleição, nomeadamente em doentes terminais ou em quadros agudos tal como enfarte do miocárdio¹⁸.

- Heroína

É a partir da morfina que, em 1874, o químico inglês Alder Wright, isola um novo composto químico com base numa alteração desta, a diacetilmorfina, conhecida como

heroína. Esta descoberta passou despercebida até que em 1898, Heinrich Dreser constatou que este composto era duas vezes mais potente que a morfina e por ser considerado uma substância com propriedades “heróicas”, foi batizado de Heroína e ironicamente utilizada como substituto não causador de dependência para a morfina. Só mais tarde foi reconhecido que a heroína causa mais dependência que a morfina⁶. Esta é uma droga opióide natural ou sintética produzida e derivada do ópio, sendo uma substância psicoactiva aditiva extraída da semente da papoila *Papaver somniferum*, com uma acção depressora (funcionando como um poderoso analgésico e abrandando o seu funcionamento) sobre o SNC, capaz de induzir dependência física e psicológica¹⁸. Este opiáceo aparece sob a forma de pó castanho, podendo também ser branco ou apresentar-se num tom entre estas duas cores, sendo usada, habitualmente, através da inalação ou injectada¹⁸.

A sua utilização provoca sintomas, quase imediatos (caso seja consumida por via intravenosa, cerca de 8 segundos) tais como sensações de prazer, secura da mucosa oral, sensação de corpo pesado, entre outros³⁶. Na maioria das vezes em que o seu consumo é feito pela primeira vez, o consumidor, passa por episódios de vômito que passam com o consumo continuado, por outro lado o seu consumo crónico está associado a uma série de efeitos, tais como, alívio da dor e da ansiedade, euforia. Em situações de overdose, as consequências passam por efeitos como a depressão do sistema respiratório, edema pulmonar, hipotermia e morte³⁶.

O nome heroína foi o nome comercial com que foi registada pela farmacêutica alemã Bayer®, tendo sido utilizada como fármaco desde 1898 até 1910. A heroína foi usada, em primeiro lugar, em doentes com tuberculose incurável, como anti-tússico para crianças e, mais tarde, como já foi referido, chegou a ser considerada uma cura para os viciados em morfina¹⁸. A descoberta do seu potencial analgésico duas a três vezes superior à droga mãe, a morfina, conduziu à proibição da sua comercialização no mundo inteiro¹⁸.

A heroína rapidamente emergiu como a droga de eleição dos viciados e tendencialmente estes são jovens do sexo masculino, com baixa escolaridade e de nível socioeconómico mais baixo, embora o uso de heroína desde então tenha feito várias incursões em outro tipo de populações⁶. O uso desta droga com fins recreativos tem originado diversas epidemias que se têm sucedido ao longo da história, sendo a mais recente da época dos anos 60, na Europa Ocidental e Estados Unidos. Enquanto populações pertencentes às classes média e alta se inclinavam mais para o consumo de haxixe e alucinógenos, as classes mais baixas, de zonas urbanas, preferiam o abuso de heroína¹⁸. Embora inicialmente o custo da heroína possa parecer relativamente baixo, muitos heroinómanos tendem a envolver-se em actividades

criminosas, de forma a sustentar o seu vício que exige cada vez mais doses⁶. Esta é, então, proibida nos países ocidentais no início do século XX, devido aos comportamentos violentos que estimulava.

A administração parental da heroína requer a sua solubilização em água e, para isso, os heroinómanos podem acidificar ligeiramente a água utilizando para o efeito o célebre limão aquecendo suavemente a mistura¹⁸.

A heroína vendida nas ruas apresenta-se quase sempre adulterada, raramente com uma concentração superior a 10%. Isto deve-se essencialmente ao facto de existirem vários intermediários entre o produtor e o consumidor, que com o objectivo de aumentarem o volume da droga e os seus efeitos, acrescentam deliberadamente adulterantes⁶. Os compostos utilizados para a sua adulteração, são denominados de produtos de corte e, fundamentalmente dividem-se em três grupos, nomeadamente os compostos que derivam dos processos de extracção do ópio, ou acetilação da heroína, os diluentes e adulterantes que se adicionam deliberadamente e, por fim, compostos com acção farmacológica potenciadora ou simuladora de alguns efeitos da heroína¹⁸. Os adulterantes mais vulgarmente utilizados são os estimulantes (cafeína, anfetaminas), os anestésicos e substâncias inertes (lactose, glicose, talco, farinha) e que acabam por aumentar o lucro do traficante⁶.

Os opiáceos, ou policonsumo com opiáceos, constituem ainda a principal droga ilícita entre os pacientes que procuram tratamento nos principais países europeus e em Portugal. No entanto, o consumo de heroína parece tender para a estabilização ou mesmo diminuição em detrimento dos canabinóides, anfetaminas ou cocaína¹⁸.

a) Estrutura Química e Propriedades

A morfina, cuja fórmula química é $C_{17}H_{19}NO_3$, é um composto orgânico do grupo dos alcalóides. Este é um subgrupo das aminas caracterizado pela presença de um anel heterocíclico contendo nitrogénio³⁸ (em azul na figura 6).

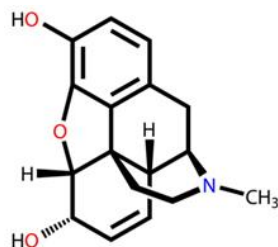


Figura 6 - Representação química bidimensional da Morfina. Esta é constituída por 17 moléculas de carbono, 19 moléculas de hidrogénio e 3 moléculas de nitrato. Adaptado de Lima, 2007.

Os alcalóides são compostos encontrados em folhas, raízes ou cascas e são considerados metabólitos secundários.

A morfina tem um aspecto sólido branco, cristalino, não possui odor e tem sabor amargo. Possui uma constante de ionização (pKa) de 8, o seu ponto de fusão é de 190°C e o ponto de ebulição é 255°C, sendo que a sua densidade é de 1,31 (4^o-20°C). É um composto que escurece com a exposição à luz e perde água a 130°C³⁸.

A heroína, ou diacetilmorfina, é um produto semi-sintético derivado da acetilação da morfina. Esta, apresenta uma constante de ionização (pKa) de 7,60, cujo nitrogénio presente na heroína a pH's ácidos é protonado, o mesmo acontecendo para pH's básicos. Aproximadamente 40% de heroína, a pH fisiológico, encontra-se na forma não-ionizada, tendo portanto um grau de ionização baixo. A este pH a heroína é lipofílica, sendo rapidamente absorvida pelas membranas mucosas, quando fumada ou inalada, sendo os pulmões e a mucosa intranasal, órgãos altamente perfurados, o que contribui para uma absorção maior de compostos lipofílicos. O seu coeficiente de partilha octanol-água é de 1,69³⁷.

O ponto de fusão da base livre de heroína é de 173°C, havendo degradação desta a temperaturas superiores à referida, sendo solúvel em clorofórmio, álcool, éter e água. O cloridrato de heroína tem um ponto de fusão de 243-244°C, sendo solúvel em água, álcool e éter³⁷.

b) Propriedades Farmacodinâmicas

- Mecanismo de Acção

Um dos desenvolvimentos mais importante nas neurociências foi o avanço na compreensão dos mecanismos de acção neuronais dos medicamentos opiáceos, na década de 1970⁶. Os opiáceos têm, basicamente, os mesmos efeitos no sistema nervoso central, isto é, a depressão da sua actividade. As diferenças ocorrem essencialmente no aspecto quantitativo. Por produzirem anestesia e hipnose, os opiáceos, já foram designados também de narcóticos, ou ainda de drogas hipnoanalgésicas, isto é, drogas capazes de produzir dois efeitos: sono e diminuição da dor. No entanto estes termos são considerados impróprios por incluírem outras substâncias que provocam sono³⁸.

Os opióides são agonistas dos receptores opióides. Estes existem em neurónios de algumas zonas do cérebro, medula espinal e nos sistemas neuronais do intestino (figura 7).

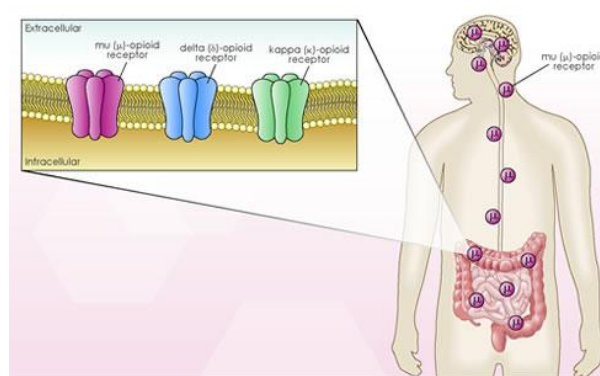


Figura 7 - Representação dos receptores opiídeos endógenos. Observa-se os locais onde estes se encontram principalmente. A rosa o receptor mu (μ), a azul o receptor delta (δ) e a verde o receptor kapa (κ). Adaptado de Lima, 2007.

Os receptores opiídeos são importantes na regulação normal da sensação da dor. A sua modulação é feita pelos opiídeos endógenos (fisiológicos), como as endorfinas e as encefalinas, que são neurotransmissores⁶.

Existem 4 tipos de receptores opiídeos: o receptor μ (que recebe a denominação moderna de OP3), o receptor δ (OP1), o receptor κ (OP2) e mais recentemente, foi decoberto um novo receptor, designado primeiro como receptor órfão e, mais tarde, como receptor nociceptina³⁸ (OP4):

- **Receptores μ (OP3):** existem em maior densidade no córtex cerebral, tálamo e substância cinzenta periaquedutal. A sua função relaciona-se com a integração motora-sensorial e percepção dolorosa⁴⁰. São responsáveis pela maioria dos efeitos analgésicos dos opiídeos e por alguns dos efeitos indesejáveis importantes (tais como depressão respiratória, euforia, sedação e dependência). A endorfina β é o ligando endógeno com maior afinidade para o receptor μ (OP3). Os opiídeos analgésicos são, na sua maioria, agonistas dos receptores μ ³⁸.
- **Receptores δ (OP1):** apresentam uma distribuição difusa, sendo mais importantes na periferia, embora também possam contribuir para a analgesia. Parecem ter um papel importante na integração motora, no olfacto e função cognitiva³⁹. Os ligandos endógenos preferenciais deste receptor são as encefalinas³⁸.
- **Receptores κ (OP2):** encontram-se sobretudo na medula espinhal, tálamo, hipotálamo e córtex cerebral. Contribuem para a analgesia a nível medular e podem induzir sedação e disforia, no entanto produzem relativamente poucos efeitos indesejáveis e não contribuem para a dependência. Os ligandos endógenos preferenciais deste receptor são as encefalinas³⁸. As suas prováveis funções relacionam-se com o balanço hídrico, ingestão alimentar, percepção dolorosa e actividade neuroendócrina³⁹.
- **Receptores nociceptina (OP4):** os resultados da estimulação do receptor da nociceptina (OP 4) não estão ainda totalmente esclarecidos, já que em algumas

situações experimentais, a sua estimulação provoca tanto analgesia como hiperalgesia.

A morfina actua por estimulação dos receptores opióides: é um dos agonistas exógenos preferenciais dos receptores μ , tem elevada afinidade para os receptores κ e δ , mas não se fixa aos receptores σ ³⁸ (figura 8).

Este amplo espectro de afinidade da morfina encontra-se associado à distribuição dos receptores opióides por todo o sistema nervoso central e por muitos tecidos periféricos e também à multiplicidade de funções em que estes parecem estar envolvidos, fazem com que a morfina tenha uma farmacodinâmica exuberante, que serve de padrão a todos os analgésicos de acção central³⁸.

Os receptores opióides, pertencem à família dos receptores acoplados à proteína G, inibem a adenilato ciclase, reduzindo assim o conteúdo intracelular de cAMP. Todos os receptores opióides estão ligados através das proteínas G à inibição da adenilato ciclase⁴⁰.

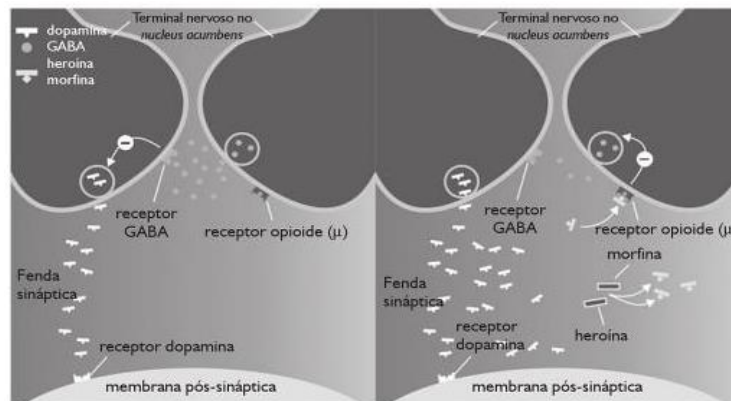


Figura 8 - Mecanismo de acção da Morfina e Heroína. A morfina e a heroína bloqueiam a recaptação de neurotransmissores provocando a sua acumulação ao nível da fenda sináptica. Adaptado de Diehl, 2010)

Além disso, facilitam a abertura dos canais de K^+ (causando hiperpolarização) e inibem a abertura dos canais de Ca^{2+} (inibindo a acção de transmissores)³⁹.

Estes efeitos sobre a membrana reduzem tanto a excitabilidade neuronal (visto que o aumento da condutância do potássio provoca hiperpolarização da membrana) como a libertação de transmissores (devido à inibição da entrada de cálcio). Por essa razão, o efeito global a nível cerebral é de inibição³⁹.

- Efeitos Farmacodinâmicos

Os efeitos da morfina podem ser centrais e periféricos, nomeadamente ao nível cardiovascular, gastrointestinal e na musculatura lisa. Pode causar efeitos no feto de uma mulher grávida uma vez que consegue atravessar a barreira placentária. Os seus efeitos duram entre 4 a 6 horas³⁸ (figura 9).

Pode causar rapidamente dependência (física e psicológica), já que este composto tem uma enorme capacidade de activar sistemas cerebrais e é capaz, quimicamente, de alterar o normal funcionamento desses mesmos sistemas. Por outro lado também causam tolerância com elevada rapidez, que se estabelece apenas em relação aos efeitos centrais da morfina³⁹.

Os receptores opióides estimulados pela morfina podem ser excitatórios ou inibitórios. No Homem predominam os primeiros, daí que o seu efeito final, como já foi referido, seja, sobretudo depressor.



Figura 9 - Efeitos da Morfina podem ser representados de forma cíclica, provocando uma série de sintomas físicos, entre eles, a euforia e a disforia. Adaptado de Macedo, 2012.

Como efeitos farmacológicos temos então:

- Analgesia central com supressão das dores física e emocional
- Efeitos cardíacos: Provoca diminuição do consumo de oxigénio, do índice cardíaco e do trabalho cardíaco. Estes efeitos, juntamente com a analgesia, sedação e hipotensão tornam o seu uso indicado na fase aguda de enfarte do miocárdio.
- Sedação
- Alívio de dores crónicas e agudas: As dores crónicas e contínuas são mais facilmente controláveis do que as agudas. Ao contrário do que acontece com analgésicos não centrais, a morfina é eficaz no alívio de dores viscerais. Há, no entanto, algumas dores crónicas que não se mostram sensíveis à morfina, como distensão gástrica e tenesmos rectais. As dores sensíveis à morfina são mais facilmente controláveis quando o analgésico é administrado antes da instalação da dor.
- Alívio da ansiedade: A diminuição da ansiedade é uma acção directa, embora também haja um efeito indirecto, causada pela diminuição da dor. A diminuição do medo e da ansiedade fazem parte de um quadro de bem estar psíquico e auto-confiança chamado euforia. Em indivíduos com dor, esta elevação de humor é muito

frequente. Em indivíduos normais, pelo contrário, à administração de morfina é muitas vezes seguida de disforia, um quadro de mal estar psíquico com ansiedade e tensão.

- Diminuição do sentimento de desconfiança
- Euforia
- Sensação de bem estar e tranquilidade

c) Toxicocinética

Esta substância pode ser administrada de várias formas: via oral (via 2 a 6 vezes menos potente que por via injectável), intramuscular, subcutânea, intravenosa, epidural, intranasal ou transdérmica (estas três últimas as menos utilizadas), onde rapidamente se espalha pela corrente sanguínea, chegando ao SNC, para o qual apresenta grande tropismo¹⁸. Existem, no entanto, outras vias de administração, mas apenas usadas em casos muito concretos. Em doentes neoplásicos terminais com muitas dores, a morfina pode ser usada por via intraventricular (ao nível dos ventrículos cerebrais) com sucesso. Noutros casos, e devido à difícil passagem de certos compostos do sangue para o tecido nervoso, a via de administração usada pode ser intratecal. Esta consiste em injectar morfina directamente no canal raquidiano³⁸.

Tabela 3 - Quadro resumo do tipo de administração e suas características, sendo que as drogas são administradas principalmente pela via intravenosa o que provoca efeito em menos de 1 minuto. Adaptado de Lima, 2007.

Tipo de administração:	Características:
Intravenosa	Efeitos em menos de 1 minuto e pico analgésico ao fim de 20 minutos
Intramuscular	Efeitos em 15/30 minutos e pico de efeito máximo em 30/60 minutos
Subdural	0,3 mg levam a concentrações plasmáticas de 4,5 ng/mL ao fim de 5/10 minutos, pelo que se admite que a morfina que entra na circulação sistémica não contribui para a analgesia (a concentração plasmática mínima eficaz da morfina é cerca de 20 ng/mL). Com esta dose de 0,3 mg atinge-se uma concentração no LCR de 6500 ng/mL, com tempo de semi-vida de eliminação de 90 minutos e, portanto, um efeito muito mais longo do que o obtido por via sistémica (ultrapassa frequentemente as 24 horas)
Epidural	3 mg de morfina originam uma concentração plasmática máxima de 33/40 ng/mL ao fim de 5 minutos pelo que esta morfina já é passível de contribuir para o efeito analgésico. Cerca de 3,6% da morfina epidural passa para o LCR, onde atinge concentrações máximas ao fim de 60/90 minutos.

Para que um fármaco produza seu efeito, é necessário que este atravesse as membranas e alcance o receptor. A velocidade e extensão com as quais um fármaco penetra através de membranas são determinadas por seu peso molecular, solubilidade lipídica, ligação a proteínas plasmáticas e grau de ionização. Uma molécula pequena tende a passar mais rapidamente através das membranas celulares. A maior solubilidade lipídica permite ao fármaco passar pelo conteúdo lipídico das membranas biológicas, inclusive a barreira hemato-encefálica, com maior facilidade. A ligação às proteínas plasmáticas e membranas das hemácias deixa menos fármaco livre para penetrar e alcançar os receptores³⁹. Da mesma forma, a ionização de um fármaco diminui sua habilidade de atravessar membranas; moléculas carregadas serão repelidas por cargas iguais nas membranas ou atraídas por cargas opostas; em ambos os casos a efetividade de atravessá-las e ligar-se ao receptor diminui³⁹. Os opiáceos têm, de forma geral, um pequeno tamanho molecular. A solubilidade lipídica (coeficiente octanol/água) é de 1,4 para a morfina e 1,69 para a heroína, o que a torna mais lenta a chegar ao cérebro quando comparada com a heroína³⁷.

- Absorção

As vias de administração que produzem a absorção mais rápida e eficiente na corrente sanguínea tendem a resultar numa intoxicação maior e numa maior probabilidade de desenvolvimento de um padrão progressivo de uso da substância, levando à dependência. As vias de administração que enviam rapidamente uma grande quantidade da substância para o cérebro estão também associadas a níveis superiores de consumo da substância e maior probabilidade de efeitos tóxicos³⁸.

Existem, no entanto, vias mais rápidas que outras e que produzem uma sensação de euforia maior. Poucos minutos após entrar na circulação, a heroína é rapidamente convertida num intermediário relativamente instável, a 6-monoacetilmorfina (6-MAM). Este intermediário é também rapidamente convertido em morfina completando assim o processo de desacetilação⁴⁰.

No geral os opiáceos são bem absorvidos ao nível do tracto gastrointestinal, bem como através da mucosa nasal e pulmões. No entanto os opiáceos mais lipofílicos são absorvidos a uma velocidade superior, já que atravessam a barreira hematoencefálica com mais facilidade⁴⁰. Embora os efeitos da droga sejam maiores e mais rápidos quando administrada parenteralmente, a duração do efeito poderá ser maior quando administrada por via oral.

- Distribuição

A heroína sofre uma transformação em morfina e depois, como todas as aminas básicas, abandona rapidamente a corrente sanguínea e concentra-se nos tecidos parenquimatosos, como o Rim, o Pulmão, o Fígado e o Baço. Tecidos musculares esqueléticos contêm menores quantidades da droga, no entanto devido à sua quantidade no corpo, é considerado o tecido que mais droga contém⁴⁰.

A penetração reduzida no SNC é devida à baixa solubilidade nos lípidos, união às proteínas, grande ionização a pH fisiológico (cerca de 90%) e conjugação com o ácido glucurónico. Como esta circulação no SNC é lenta, a depressão respiratória, se acontecer, é apenas passada 18 horas, tempo que a morfina demora a activar no SNC os centros respiratórios³⁸. A heroína, como anteriormente referido, torna-se mais eficiente que a morfina, pois é mais lipossolúvel, o que lhe permite atravessar a barreira hematoencefálica mais rapidamente, contribuindo para um efeito mais rápido⁴⁰.

Quando injectada a morfina e a heroína entram na corrente sanguínea, passam pelo coração, dirigem-se aos pulmões, passando novamente pelo coração, dirigindo-se por fim ao cérebro. Quando, fumada, o tempo de actuação é semelhante ao da droga injectada, no entanto esta via é mais rápida, pois a substância é absorvida directamente nos pulmões e só passa pelo coração uma vez⁶.

Quando a heroína é aspirada os seus efeitos são muito rápidos e duram mais tempo em relação à via de administração intravenosa. Neste caso a absorção que ocorre nos pulmões, vai até ao coração e depois segue para o cérebro. Mas nem toda a droga é aspirada, alguns resíduos ficam presos na mucosa nasal sendo aí absorvidos para a corrente sanguínea e vão actuar mais tarde sendo os efeitos da droga sentidos durante mais tempo³⁸.

Quando ingerida oralmente os efeitos são menores e a droga demora mais tempo a actuar, já que esta não chega toda ao mesmo tempo ao cérebro. No entanto os efeitos são mais duradouros, uma vez que a chegada de droga ao cérebro é contínua. A absorção ocorre no estômago e depois percorre o corpo, primeiro até ao coração depois aos pulmões, volta ao coração e só depois vai chegar ao cérebro³⁸.

- Metabolismo

O efeito dura 4 a 6 horas e o seu metabolismo dá-se no fígado (por conjugação com o ácido glucurónico) e um pouco nos rins;

A morfina é metabolizada por duas vias, glucuronidação e N-desmetilação, originando três metabolitos: morfina-3-glucuronido, morfina-6-glucuronido e normorfina³⁸. O

metabolito morfina-3-glucuronido é o que se forma em maior quantidade sendo, no entanto, considerado inactivo (porque tem pouca afinidade para os receptores opióides). Pensa-se que este metabolito seja o responsável pelos fenómenos de toxicidade e tolerância associados a doses elevadas de morfina³⁸. Já o metabolito morfina-6-glucuronido é considerado activo, sendo um potente agonista dos receptores μ . Além disso, possuem um elevado efeito de primeira passagem e ultrapassam a barreira hemato-encefálica (BHE) bem como a placenta.

A morfina é conjugada com o ácido glucurónico no fígado e intestino, para produzir o seu principal metabolito, morfina-3-glucuronido, inactivo e o metabolito activo, morfina-6-glucuronido. Este último pode contribuir para o efeito analgésico da morfina, especialmente quando são administradas doses repetidas por via oral. O tempo de semi-vida plasmático é de 102 minutos³⁸.

A heroína é mais lipofílica do que os outros opióides, o que leva à sua absorção de forma mais rápida para o cérebro. Além disso, como anteriormente referido, é mais solúvel que a morfina, e ao ser mais lipossolúvel, distribui-se rapidamente para o SNC, pelo que a sua acção é mais intensa. A biodisponibilidade por via oral é inferior à da morfina. No organismo rapidamente se transforma em 6-monoacetilmorfina e, logo a seguir, em morfina. A conversão nestes compostos, no interior da barreira hematoencefálica, dá lugar a um fenómeno que reforça uma vez mais a acção farmacológica no SNC³⁷. Metabolizada no fígado, a rapidez de efeito é importante para os toxicodépendentes, uma vez que proporciona maiores concentrações inicialmente, traduzindo-se em prazer intenso após a injeção. Outra via de administração frequente é a inalação do pó, que será posteriormente absorvido pela mucosa nasal³⁷.

Importa referir que a heroína se metaboliza em morfina e, que os seus metabolitos nomeadamente a monoacetilmorfina e a morfina são os mesmos da morfina¹⁸. Assim sendo, a detecção na urina ou soro de 6-monoacetilmorfina ou os seus conjugados, permite afirmar que ocorreu uma administração prévia de heroína¹⁸.

- Eliminação

A morfina é eliminada por filtração glomerular, principalmente na forma de morfina-3-glicuronídeo e cerca de 90% da excreção total ocorre durante o primeiro dia. Apenas quantidades muito pequenas são excretadas sem alterações⁴¹.

A circulação entero-hepática da morfina e dos seus glucuronidos também ocorre e explica a presença de pequenas quantidades deste fármaco na fezes e na urina vários dias após a última dose. Já a heroína é rapidamente hidrolisada em 6-monoacetilmorfina (6-MAM) que, por sua vez é hidrolisada em morfina. A heroína e a

6-MAM são mais lipossolúveis que a morfina e entram mais facilmente no cérebro. Algumas evidências sugerem que a morfina e a 6-MAM sejam responsáveis pelas acções farmacológicas da heroína. Esta droga é excretada principalmente na urina, na sua maioria, como morfina livres e conjugadas. Outra forma de eliminação é através das fezes, cerca de 7 a 10%, e a sua origem é quase exclusivamente proveniente da bÍlis⁴¹.

1.2.3 – Estimulante do SNC

Os psicoestimulantes ou psicoanalépticos constituem um amplo grupo de substâncias que se caracterizam, pelo estímulo generalizado do SNC, diminuindo a sensação de sono ou fadiga e produzindo euforia e excitação⁴². Pelo facto de provocarem convulsões, o seu uso terapêutico é muito limitado⁴². Os seus efeitos psíquicos são acompanhados, em maior ou menor grau, de acções sistémicas, fundamentalmente cardiovasculares com o aumento do ritmo cardíaco e tensão arterial¹⁸. Os compostos psicoestimulantes são empregues com fins lúdicos e como substâncias de abuso em todas as culturas¹⁸

Apesar de se pensar que o abuso de drogas estimulantes do SNC representam um problema recente, dados históricos revelam que o uso e abuso destas substâncias datam de muitos anos atrás⁴³. Na actualidade, as anfetaminas e a cocaína são as substâncias de abuso mais utilizadas e portanto são consideradas as drogas da moda. Os acidentes tóxicos agudos pelo uso destas substâncias são muito frequentes e a sua incidência aumenta de dia para dia¹⁸.

A capacidade de síntese de novas substâncias com efeitos mais intensos, ou a extracção e preparação dos princípios activos puros de extractos vegetais, com o objectivo inicial de permitir ao consumidor trabalhar mais tempo, controlar o aparecimento de sintomas de determinadas patologias, abriu um novo ciclo, uma nova forma de consumo⁴³. No entanto o uso destas é acompanhado de graves transtornos de conduta psíquicos e riscos lesivos para o consumidor¹⁸.

1.2.3.1 – Cocaína

A cocaína é obtida a partir da folha da *Erythroxylon coca*, originária da América do Sul, nas regiões altas dos Andes e o seu uso remonta a épocas muito antigas⁶. As culturas pré-colombianas, como os Incas, conheceram e aproveitaram as suas acções estimulantes, onde as suas folhas são mascadas, embora se desconheça a época exacta em que esta prática se iniciou⁶. A palavra “coca” teve origem nos índios

bolivianos Aymara, os quais foram conquistados pelos Incas no século X, significando “planta”¹⁸. A folha de coca teve um papel religioso fundamental para Incas, embora a utilizassem também para fins medicinais e laborais, já que abolia a fome e diminuía a fadiga⁶. Em 1859, o químico alemão Albert Niemann, isolou das folhas de coca uma substância a que chamou cocaína⁴⁴. Foi inicialmente utilizada como anestésico, em 1860, principalmente em cirurgias de ouvido e garganta¹⁸.

No século XIX a cocaína estava plenamente introduzida na terapêutica. Curiosamente, Freud contribuiu para uma época de grande abuso de cocaína, através da publicação do seu trabalho “On Coca”, onde defendia a cocaína como um anestésico local, como parte do tratamento para a depressão, problemas de digestão, asma, sífilis e ainda dependência de morfina e álcool⁶.

Nos finais do século XIX, início do século XX, comercializou-se um vinho francês, Vin Mariani, muito conhecido pelas suas propriedades restauradoras e como tónico. Este era rico em extractos de cocaína cujo uso foi muito generalizado⁴⁴. Além disso a célebre coca-cola inventada em 1886 continha também cocaína, que só se eliminou da sua constituição em 1906¹⁸.

Nos anos 70, a cocaína era difícil de obter e francamente cara, ficando conhecida como a droga de estrelas de Hollywood e de alguns atletas, que a conseguiam pagar, além disso era considerada o “champagne” das drogas estimulantes⁶.

A cocaína é, hoje em dia, a substância de abuso “da moda”. Ao contrário da heroína, ou os derivados dos canabinóides, o seu uso associa-se a um bom nível económico e social e, em geral, é considerada a droga da cultura *hippie*. Actualmente as principais formas de consumo realizam-se através da absorção do sal, em forma de cloridrato, por administração intravenosa do sal ou a inalação da base livre da cocaína¹⁸.

O facto da cocaína ser demasiado cara levou á procura de variantes mais baratas e apesar de os derivados da cocaína emergirem no final de 1970, em 1986 surge o Crack.

A forma como a cocaína é consumida é um importante factor a ter em conta quando se pensa nas consequências do seu consumo. A cocaína de rua é apresentada sobre a forma de um pó branco, produzido através da combinação entre uma pasta obtida a partir das folhas de coca, com uma solução de ácido clorídrico para formar um sal, o clorohidrato de cocaína⁶. Por ser um sal, esta substância é solúvel em água e pode ser injectada ou aspirada por via intranasal. Este tipo de administração pode produzir efeitos intensos, no entanto como causa constrição dos vasos do nariz, a absorção é retardada. Esta vasoconstrição é a causa de danos nos tecidos e inflamação da mucosa do nariz em consumidores intranasais crónicos⁶.

Mortes por overdose, psicoses e dependência são todas as possíveis consequências de do consumo de cocaína intranasal, mas menos comuns do que com a cocaína injetada. Uma vez que a sua aspiração intranasal foi o principal método de administração na rua até o final de 1980, os perigos do abuso de cocaína foram subestimados⁶.

“Freebasing” ou base livre é o termo utilizado para descrever a prática de fumar cocaína, no entanto esta não é queimada da mesma forma que o tabaco mas sim aquecida até evaporar. Quando a cocaína evapora é inalada e absorvida rápida e por completo ao nível dos pulmões produzindo uma sensação agradável intensa de muito curta duração, 10 a 20 minutos, seguida de uma depressão e sensação intensa de mal-estar, sendo essa a razão da sua grande dependência⁶.

Para ser possível fumar cocaína, o sal de cloridrato deve ser separado da cocaína base, surgindo o "freebase" e o crack. A cocaína "freebase" é feita através da mistura da cocaína vendida nas ruas com uma substância altamente inflamável, o éter, que pode causar graves queimaduras quando mal utilizado⁶. No entanto existe uma forma mais segura de produzir esta substância, realizada através da dissolução do sal da cocaína, em solução alcalina (por exemplo, bicarbonato de sódio). Quando o água em que a solução é fervida, evapora totalmente, forma-se uma substância pétrea designada de "crack" devido ao som que produz quando é quebrado⁶.

Esta substância tem um ponto de fusão baixo e, assim, pode ser aquecida de forma a que os gases possam ser inalados durante o processo sem, no entanto se perder a potência da cocaína⁶. O crack, é portanto um derivado da cocaína, aparece sob a forma de cristais, é cinco a sete vezes mais potente do que a cocaína, possuindo um poder avassalador para desestruturar a personalidade, actuando num curto prazo e cria uma enorme dependência psicológica¹⁸.

Na década de 80, o consumo da cocaína passou de pequenos círculos de toxicodependentes marginais a uma forma de cultura generalizada. Actualmente, a crise económica, assim como os denominados modismos, parecem contribuir para o seu consumo entre as camadas mais jovens da população¹⁸.

Considerada uma droga estimulante do SNC, extraída das folhas do arbusto da coca, aparece geralmente sob a forma de pó branco. Actualmente é utilizado com fins medicinais em cirurgias faciais uma vez que, como já foi referido, possui propriedades anestésicas, além do que proporciona constrição dos vasos o que diminui as hemorragias⁴².

A cocaína que chega ao consumidor apresenta cerca de 70 a 90% de grau de pureza , sendo que os contaminantes mais comuns são anestésicos locais ou açúcares, destacando-se a cafeína¹⁸.

O uso frequente destas substâncias, conduz a sintomas de excitação, autoconfiança e irritabilidade, passando por quadros de agitação, agressividade, psicose cocaínica e síncope cardíaca, como consequências de uma sobredosagem. O seu consumo crónico leva a ulceração do septo nasal, psicose, reacção ansiosa aguda, irritabilidade, depressão, sensações paranóicas, alucinações tácteis e insónia¹⁸.

A cocaína produz um poderoso efeito estimulante, uma vez que interfere com os centros sensoriais do cérebro, onde neurotransmissores como a dopamina são produzidos. Ela promove a retenção do excesso de dopamina no cérebro, causando assim uma intensa sensação de bem estar e efeito estimulante. No entanto, também causa efeitos nefastos, pois promove a constrição dos vasos, aumenta a temperatura corporal, os batimentos cardíacos, a pressão sanguínea e dilatação das pupilas. Apesar de proporcionar alguns efeitos como a possibilidade de reduzir a fadiga e dar energia, quanto mais se consume, menos efeitos de “prazer” se sentem, o que aumenta a necessidade do consumidor em voltar a consumir, doses cada vez maiores na tentativa de voltar a sentir os efeitos iniciais⁴².

a) Estrutura Química e Propriedades

A cocaína, $C_{17}H_{21}NO_4$, é um alcalóide extraído da folha do arbusto da coca (*Erythroxylon Coca*) e tem propriedades químicas semelhantes às aminas²¹. O seu nome definido pela IUPAC é éster metílico do ácido [1R-(exo,exo)]-3-(benzoiloxi)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octano-4-carboxílico⁴⁵. A planta *Erythroxylon Coca* possui 0,5% a 1% de cocaína e pode ser produtiva por períodos de 30 ou 40 anos, com cerca de 4 a 5 colheitas por ano⁴⁵.

O clorohidrato de cocaína é um sal obtido na extração da cocaína e tem propriedades semelhantes às do cloreto de sódio – facilmente solúvel em água e razoavelmente estável quando submetido a aquecimento. Quando o clorohidrato de cocaína reage com substâncias básicas, é convertido em cocaína pura, de base livre ou “freebase”, com propriedades distintas⁴⁴.

Algumas características físicas e químicas deste alcaloide e do seu sal mais comum estão resumidas na tabela 4.

Tabela 4 - Algumas características físicas e químicas da cocaína base e cloridrato de cocaína. Verifica-se que o cloridrato de cocaína possui massa molecular e ponto de fusão superior ao da cocaína. No entanto é solúvel em água. Adaptado de zedeck, 2007

Forma de Apresentação	Fórmula Molecular	Massa Molar (g. mol ⁻¹)	p.f. (°C)	pK	Características de solubilidade			
					H ₂ O	MeOH	Et ₂ O	CHCl ₃
Cocaína	C ₁₇ H ₂₁ NO ₄	303,4	96-98	pK _b = 5,4	i	s	s	s
Cocaína.HCl	C ₁₇ H ₂₁ NO ₄ .HCl	339,8	195-197	pK _a = 8,6	s	s	i	s

Notas: s, solúvel; i, insolúvel.

A estrutura éster é importante, uma vez que este grupo funcional é facilmente hidrolisado durante o seu metabolismo e excreção do organismo.

A cocaína na presença de água ou de substâncias alcalinas ou ácidas sofre hidrólise parcial ou total, como mostra a figura 10.

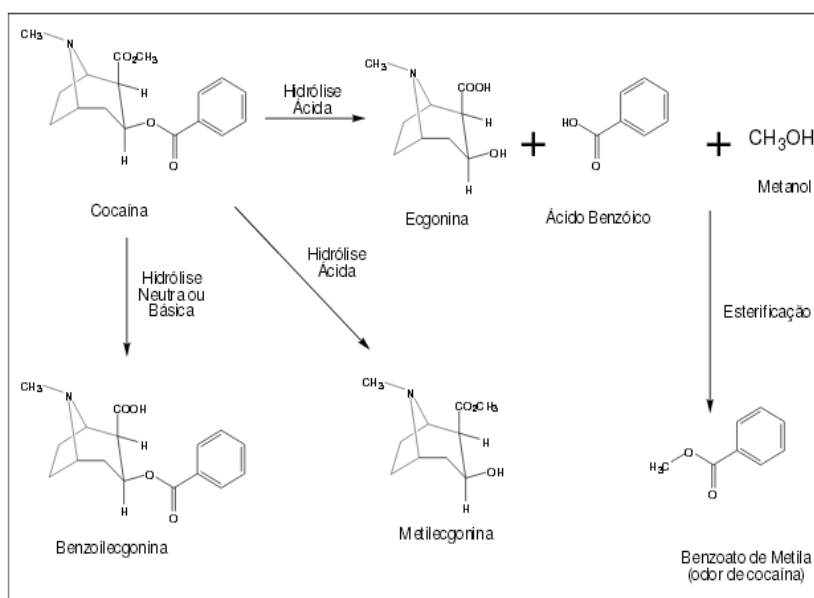


Figura 10 - Alterações da Cocaína por hidrólise. Dependendo do tipo de hidrólise que ocorra o resultado final é diferente adquirindo estruturas diversas. Adaptado de Zedeck, 2007.

A ecgonina, a benzoilecgonina, e a metilecgonina (ou metil éster da ecgonina) podem ser encontradas nas folhas de coca, no entanto acredita-se que não sejam extraídas juntamente com a cocaína nas etapas do processo de refinaria⁴⁵. A presença recorrente destes alcaloides nas amostras de cocaína refinada deve-se principalmente às reações de hidrólise da cocaína. Além desses alcaloides, estas reações de hidrólise podem originar metanol, ácido benzóico e benzoato de metilo, substância responsável pelo odor característico de cocaína⁴⁵. A cocaína na forma de base livre é muito mais susceptível ao processo de hidrólise, enquanto o cloridrato de cocaína é mais estável⁴⁵.

A cocaína é uma base fraca, capaz de reagir com soluções aquosas de ácidos, orgânicos ou inorgânicos, formando sais, como o cloridrato de cocaína e o sulfato de cocaína. Esta reacção química (figura 11) é uma das mais eficazes ferramentas no isolamento de alcalóides de matrizes complexas, já que, normalmente, as propriedades de solubilidade dos produtos são antagónicas às da base livre correspondente⁴⁵.

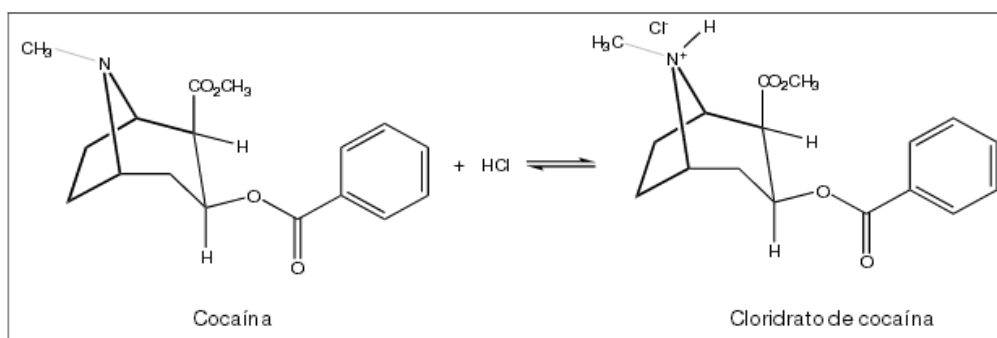


Figura 11 - Formação de Cloridrato de Cocaína. Por ser uma base fraca a cocaína é capaz de reagir com soluções aquosas de ácidos orgânicos ou inorgânicos, formando sais como o cloridrato de cocaína. Adaptado de Botelho, 2011.

Durante a reacção de produção, esta base é formada como um sólido branco numa fina camada como uma folha que se quebra (*cracks*) em flocos ou torrões.

Distinto do sal cristalino de origem, esta base evapora facilmente. A inalação desses vapores de cocaína produz rapidamente uma sensação muito mais aguda e intensa comparada com a produzida pelo sal⁴⁵.

A cocaína é comercializada sob a forma de um pó branco cristalino, inodoro, de sabor amargo e insolúvel em água (figura 12). Esta substância assume nomes de rua como coca, branca, branquinha, gulosa, júlia, neve ou snow. O pó é obtido a partir da transformação das folhas de coca em pasta de cocaína e esta em cloridrato.⁴⁶

Normalmente a cocaína é consumida por inalação sob a forma de um sal, o cloridrato de cocaína. Este sal pode também ser dissolvido em água e ser utilizado pela via endovenosa. A cocaína pode ainda ser absorvida pelas mucosas, por exemplo esfregando as gengivas. O crack é pouco solúvel em água, mas volatiliza-se quando aquecida e, portanto, é passível de ser fumada.⁴⁶



Figura 12 - Estrutura tridimensional (a) e bidimensional (b) da Cocaína. Esta substância é constituída por 7 moléculas de carbono, 21 moléculas de hidrogénio e 4 moléculas de nitrato. Adaptado de Botelho 2011.

b) Propriedades Farmacodinâmicas

- Mecanismo de Acção

As drogas estimulantes do SNC, como cocaína, afectam o cérebro através um complexo conjunto de acções sobre os neurotransmissores monoamina (dopamina, noradrenalina e serotonina), isto é, a cocaína é um inibidor da enzima MAO (monoamina oxidase), da recaptação e estimulante da libertação de noradrenalina e dopamina, existentes nos neurónios⁶. A dopamina e a noradrenalina são neurotransmissores cerebrais, secretados para a sinapse, onde são recolhidos de novo para o interior dos neurónios através de transportadores inibidos pela cocaína. Desta forma, o seu consumo, aumenta a concentração e duração desses neurotransmissores na fenda sináptica, que por essa razão dão origem a um aumento da actividade cerebral. No entanto, os efeitos a longo prazo da utilização de estimulantes, passam à diminuição destes neurotransmissores monoaminas que clinicamente estão ligados à depressão⁶.

A noradrenalina e a adrenalina são neurotransmissores do sistema simpático (sistema nervoso autónomo) e são normalmente activadas em situações de stress agudo ("lutar ou fugir") em que o indivíduo necessita de energia, agindo junto dos órgãos de forma a obtê-la: aumentam a contração e frequência cardíacas, aumentam a velocidade e clareza do pensamento, destreza dos músculos, inibem a dor, aumentam a tensão arterial⁴⁷. A cocaína é, portanto, um forte potenciador do sistema nervoso simpático, tanto no cérebro, como na periferia.

O aumento artificial de dopamina nas sinapses, através da cocaína, leva o consumidor sentir-se extremamente auto-confiante, poderoso, e capaz de vencer qualquer desafio, de uma forma que não corresponde à sua real situação ou capacidade⁴⁷. Com a regularização do consumo, as vias dopaminérgicas são modificadas e prevertidas ("highjacked") e a cocaína passa de facilitadora do sentimento de sucesso e confiança face a situações externas, para uma simples recompensa devido a um distúrbio

bioquímico cerebral criado pela própria droga, que é dela dependente⁴⁷. A sensação de bem-estar desliga-se de condicionantes externas, passando a ser apenas uma medida de tempo passado desde a última dose. A motivação do indivíduo torna-se "irreal", desligando-se dos interesses sociais, familiares, emocionais, ambição profissional ou aprendizagem de formas de lidar com novos desafios, para se concentrar apenas no consumo da droga, que dá um sentimento de auto-realização artificial de intensidade impossível de atingir de outra forma⁴⁷.

O efeito da cocaína mais amplamente estudado no SNC é o bloqueio da proteína transportadora de dopamina. A dopamina é um neurotransmissor habitualmente libertado na fenda sináptica aquando da sinalização neuronal, que posteriormente é recaptado em vesículas para o neurónio pré-sináptico⁴⁷. A cocaína entra no sistema de recompensa do cérebro e liga-se fortemente ao transportador da dopamina, formando um complexo que bloqueia a função de recaptação da dopamina. Uma vez bloqueados estes receptores, a dopamina e a serotonina não são recaptadas, havendo a sua acumulação ao nível da fenda sináptica, que resulta em efeitos pós-sinápticos da sinalização dopaminérgica aumentados e prolongados no neurónio receptor. Acredita-se que a presença anormalmente longa de dopamina no cérebro é que causa os efeitos de prazer associados com o uso da cocaína⁴⁷. O uso prolongado da cocaína desencadeia uma desregulação da via de sinalização dopaminérgica que pode levar a uma adaptação do SNC, pelo que este começa a depender da cocaína para funcionar normalmente diminuindo os níveis de dopamina no neurónio. Se o indivíduo parar de usar cocaína, não já não existe dopamina suficiente nas sinapses e então ele experimenta o oposto do prazer - fadiga, depressão e humor alterado⁴⁷.

A cocaína também bloqueia os canais de sódio, interferindo assim com a propagação de potenciais de acção, promovendo um eficaz anestésico local, simpatomimético, tendo sido o primeiro do grupo a ser usado, e ainda hoje utilizado em algumas cirurgias. O mecanismo desta acção é totalmente diferente da acção psicotrópica. Os nervos sensitivos são geralmente os primeiros a ser bloqueados, aumentando as funções simpáticas ocorrendo Cronotropismo e inotropismo, ou seja, aumento da força e velocidade de contração cardíacas, e da velocidade e clareza do pensamento, bem como a destreza dos músculos e da tensão arterial. Ela também inibe a sensação de dor⁴⁷.

- Efeitos Farmacodinâmicos

Ao nível do SNC, gera-se uma estimulação geral, com diminuição da fadiga e sonolência. Em doses elevadas, produzem-se tremores e posteriormente, convulsões, podendo mesmo surgir vômitos. A administração contínua de doses elevadas origina

reações psicóticas com sensação de euforia, delírio de perseguição, alucinações e conduta agressiva. As alucinações características decorrentes deste consumo, são do tipo tátil ou visual. Se a concentração do tóxico for suficientemente elevada, a depressão segue-se à estimulação e quer os centros vasomotores quer os respiratórios se inibem podendo-se produzir a morte por paragem cardiorespiratória¹⁸.

c) Toxicocinética

A cocaína é administrada principalmente por 4 vias: oral, intranasal, intravenosa ou inalatória através do fumo⁴⁸.

A via de administração escolhida está relacionada com a quantidade e qualidade dos efeitos provocados pela substância. Quanto maior e mais rápido o início e a duração dos efeitos, maior será a probabilidade de criar dependência e abuso. As particularidades de cada via expõem os consumidores a determinados riscos, tais como contaminações, devido à partilha de seringas, exacerbação de quadros asmáticos, rinites persistentes, entre outros⁴⁸.

A administração oral, o hábito de mascar ou beber chás de folha de coca, é ancestral e cultural nos países andinos, pelas características reactivantes e anorexígenas. As folhas têm baixa concentração de cocaína (menos de 2%), com baixa probabilidade de intoxicação. Apenas 2 a 3% da cocaína ingerida por via oral é absorvida pelo organismo, os efeitos iniciam-se cerca de 30 minutos depois e duram cerca de 90 minutos⁴⁸.

A via intranasal ou aspirada têm biodisponibilidade de 30% e grande parte do pó refinado prende-se a mucosa nasal, onde é absorvido pela circulação local. O efeito da cocaína pode se sentir minutos após a primeira administração, com duração de 30 a 45 minutos.

A cocaína inalada através do fumo era pouco utilizada até ao aparecimento do crack. O fumo inalado é composto por vapores de cocaína (6,5%) e pequenas partículas de cocaína (93,5%). Ambos podem ter de 20 a 85% de substância activa e os seus efeitos são sentidos em menos de 10 segundos durando entre de 5 a 10 minutos. O índice de absorção variável é de 6 a 32%⁴⁸.

A cocaína administrada por via intravenosa começa a agir no sistema nervoso central de depois de 30 a 45 segundos após a administração. Esta via elimina a etapa da absorção e o efeito de primeira passagem hepática e por isso o aproveitamento da cocaína é de 100%, sendo necessária uma dose 20% menor daquela que é consumida pela via oral ou intranasal. O efeito euforizante dura cerca de 20 minutos (48 - GI, 2012).

- Absorção

A cocaína pode ser absorvida a partir de todas as mucosas, via intranasal (aspiração nasal), absorção bucal, etc. No entanto, a velocidade de absorção é influenciada pela actividade vasoconstrictora da droga. A sua velocidade de absorção ultrapassa a de eliminação, o que provoca a acumulação desta substância. A concentração máxima ocorre entre 35 e 120 minutos. Doses de 30 a 40 mg (aproximadamente 0,4 mg/Kg de peso corporal) estão associados à concentração plasmática de 50ng/ml⁴⁹. Quando a folha ou pasta de coca são mascaradas, há libertação de cocaína na sua forma básica, não estando totalmente esclarecido se a absorção será no estômago ou no intestino, no entanto, tendo em conta o pKa da cocaína (8,6), pode-se supor que a absorção ocorrerá no intestino delgado¹⁸. O consumo de crack, pelo facto da sua via de administração ser por inalação de fumo, é rapidamente absorvido por via alveolar e por essa razão tem uma actuação mais rápida no organismo quando comparada com a via intranasal. Relativamente à velocidade de absorção, a inalação de fumo, equivale à via intravenosa, no que diz respeito ao pico de concentração plasmática e à duração e intensidade dos efeitos⁴⁹. A biodisponibilidade da cocaína, após administração oral e nasal, é cerca de 30% da observada após injeção endovenosa. No caso da pasta de cocaína, alguns factores que determinam esta menor absorção é a destruição pirolítica e/ou volatilização, bem como a técnica de fumar. Na administração oral, a absorção incompleta da substância pode ser causada pelo efeito de primeira passagem pelo fígado e pela hidrólise que a substância pode sofrer a nível do trato gastrointestinal⁴⁹.

- Distribuição

A cocaína não se liga significativamente às proteínas plasmáticas, sendo que, 2 horas após a administração endovenosa, os teores presentes nos eritrócitos são maiores que nos plasmáticos⁴⁹. Existem poucos dados sobre o armazenamento da cocaína no organismo, não se conhecendo até hoje, um local preferencial para a acumulação do fármaco. No entanto tudo indica que a cocaína terá uma maior afinidade pelos tecidos do que pelo plasma⁴⁹.

- Metabolismo

Os principais produtos de biotransformação da cocaína, já demonstrados no homem são: a benzoilecgonina, a ecgonina, o éster metilecgonina e a norcocaína⁴⁵. Actualmente sabe-se que, a cocaína, no organismo, é rápida e extensivamente biotransformada em benzoilecgonina e éster metilecgonina e em pequenas

quantidades à ecgonina e norcocaína⁵⁰. Desde 1977 que se sabe que o éster metilecgonina, um dos principais metabólicos da cocaína, é produzido pela pseudocolinesterase do plasma sanguíneo, e em menor quantidade pelo fígado. O outro metabólico, a benzoilecgonina, é provavelmente formada no organismo pela hidrólise química espontânea da cocaína em pH fisiológico (pH =7,4), uma vez que não existem evidências, até hoje, do envolvimento significativo de sistemas enzimáticos nesta conversão⁴⁹. A ecgonina parece ser formada pela conversão química espontânea do éster metilecgonina e a norcocaína, pela N-desmetilação da cocaína no fígado e também na mucosa intestinal⁴⁹ (2,6 a 6,2% de cocaína são convertida à norcocaína – figura 13).

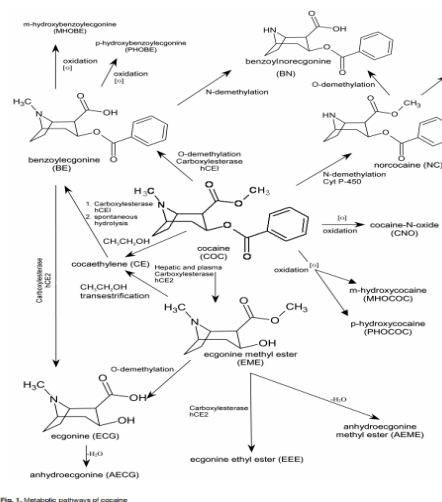


Figura 13 - Biotransformação da Cocaína. Durante a sua metabolização a cocaína é convertida em diferentes moléculas. Adaptado de Bystrowska, 2012.

- Eliminação

A cocaína é hidrolizada pelas esterases hepáticas e plasmáticas, relacionando-se desta forma os índices de baixa actividade das colinesterases com um pior prognóstico nas sobredosagens¹⁸.

Os metabolitos benzoilecgonina e o éster metil ecgonina, são eliminados por filtração glomerular. Aproximadamente 10 a 20% da dose absorvida é eliminada através da urina sem se modificar. Cerca de 65 a 73% da dose ingerida é eliminada pela urina nas primeiras 48 horas após a ingestão⁴⁹. O principal metabólico urinário é a benzoilecgonina e a percentagem de cocaína inalterada na urina varia, sendo normalmente de 1 a 9%. Esta variação está relacionada com o pH urinário do qual depende a quantidade excretada. Em pH acima do normal (urina alcalina) a hidrólise química da cocaína é maior do que no pH urinário normal. A eliminação dos produtos de biotransformação são mais rápidos e intensos nos dependentes do que nos não dependentes de cocaína⁴⁹. Outra via de eliminação da cocaína é a saliva, uma vez que quantidades significativas aparecem na saliva após ingestão, enquanto que a

excreção através das fezes é pequena. É interessante observar que, não foram ainda, encontrados produtos resultantes da conjugação dos metabólicos da cocaína com ácido glucurónico, sulfato ou aminoácidos⁴⁹.

Parte III – Determinação das Drogas de Abuso em Amostras Biológicas

1. Introdução

O desenvolvimento de métodos para a pesquisa de drogas de abuso em matrizes biológicas, constitui um importante instrumento no âmbito clínico e forense: No primeiro contribuindo para o acompanhamento de indivíduos em uso prolongado de medicamentos, no tratamento de toxicod dependência e no controlo do uso abusivo de drogas. No âmbito forense, contribuindo para esclarecer a causa de morte e o diagnóstico de intoxicações acidentais ou intencionais relacionados com o uso abusivo de drogas. A exposição e distribuição de substâncias tóxicas no Homem ocorrem mediante múltiplas variáveis, nomeadamente a via de administração, distribuição pelo organismo e consequente passagem através dos fluidos orgânicos⁵¹. Desta forma, através da análise químico-toxicológica de amostras biológicas pode obter-se informação sobre o consumo de drogas, sendo a escolha da amostra a analisar fundamental, uma vez que cada uma apresenta características específicas, quer bioquímicas e farmacodinâmicas quer farmacocinéticas⁵¹.

Actualmente, são várias as amostras biológicas utilizadas, seja em toxicologia clínica ou forense, com o objectivo de detectar e quantificar substâncias exógenas (desde substâncias tóxicas a medicamentos)⁵². As matrizes mais utilizadas para a detecção deste tipo de substâncias são a saliva, o sangue, a urina, o suor e o cabelo⁵³, apresentando todas elas vantagens e desvantagens.

É necessário o conhecimento sobre os princípios químicos e farmacológicos, responsáveis pelo aparecimento e desaparecimento das substâncias e seus metabólitos nestas matrizes, já que a distribuição das substâncias tóxicas estará aí dependente de variados factores, tais como as propriedades físico-químicas do agente em causa, a via de administração, a dose e a posologia, o tipo de distribuição (plasmática, tecidual, celular), os processos de biotransformação ou metabólicos e os processos de eliminação, isto é a farmacocinética ou toxicocinética do produto⁵⁴.

De forma a obter uma perspectiva completa do consumo de uma determinada substância, é fundamental a sua pesquisa e quantificação em diferentes amostras biológicas, indicando diferentes período de detecção.

As drogas podem ser detectadas a partir de qualquer fluído ou tecido corporal. A escolha do tipo de amostra ocorre mediante múltiplos condicionalismos, nomeadamente o objectivo da colheita, intervalo de tempo do estudo, disponibilidade para o fornecimento da amostra, facilidade de obtenção da amostra, custo da

preparação e análise da amostra, concentração da droga na amostra e estabilidade da droga⁵³. Quando uma droga está presente no sangue, vai estar igualmente presente nos fluídos orais, devido ao equilíbrio existente entre os fluídos corporais. No entanto a concentração, nos fluídos orais, poderá ser muito baixa, por vezes menor que o limite de detecção analítico pelo que não é garantido que se obtenha um resultado positivo⁵³. Por outro lado, durante o consumo da droga, esta vai sendo depositada no cabelo e em última análise a droga e os seus metabólitos vão ser eliminados através da urina ou fezes⁵³.

A principal diferença entre as matrizes biológicas é essencialmente no intervalo de tempo para o qual pode ser detectado o consumo da droga. Outro aspecto que as distingue, está relacionado com a colheita. Algumas amostras são mais facilmente colhidas e o processo é indolor. No entanto, as matrizes, são mais facilmente manipuladas e consequentemente adulteradas⁵².

Existem dois tipos de testes laboratoriais para a detecção de consumo de drogas: testes baseados em fluídos corporais e em amostras de queratina (cabelos ou pêlos). Os fluídos corporais possuem um período de detecção curto, em média de 2 a 4 dias dependendo da droga em análise⁵² (excepto a cannabis que pode chegar a 20 dias). Já as amostras de queratina possuem um período de detecção longo, podendo chegar a 6 meses⁵². O custo e a facilidade de realização da análise são também aspectos tidos em consideração. Embora estes factores se tenham vindo a alterar ao longo do tempo com o desenvolvimento de tecnologia adequada, eles fornecem a base para determinar qual o teste mais adequado (tabela 5).

Tabela 5 - Comparação entre as principais características de algumas matrizes biológicas. Verifica-se que o cabelo possui a janela de detecção mais larga das matrizes biológicas. Adaptado de Mali, 2011.

	Urina	Cabelo	Saliva
Janela de detecção	2-4 dias	3-6 meses	1-2 dias
Invasivo	Sim	Sim	Não
Potencial de adulteração	Elevado	Médio	Baixo
Contaminação externa	Não	Sim	Não
Taxa de recusa	Média	Alta	Baixa
Possível resultado negativo após consumo	Baixa	Média/Elevada	Média
Custos	Médio	Elevado	Médio

O tempo de semi-vida de uma droga é definido como o tempo decorrido para que 50% da droga seja eliminada do organismo, quer através do seu metabolismo quer através

da sua excreção. Após o consumo de uma droga esta é metabolizada, dando origem a outras substâncias que podem posteriormente ser detectadas em amostras biológicas. A determinação do consumo de drogas é realizada através da análise dos metabolitos de uma droga, bem como da própria droga em si, dependendo da amostra a ser analisada. Este é um aspecto importante por duas razões. Em primeiro lugar os metabolitos são mais susceptíveis de serem detectados em certas amostras, principalmente na urina, já que estas substâncias têm tendência a ter uma semi-vida mais longa que a substância que lhes deu origem (substância consumida). Em segundo lugar para a identificação das concentrações do metabolito é necessário determinar a droga consumida, uma vez que, diferentes drogas podem metabolizar os mesmos compostos. Por outro lado, uma substância não metabolizada pode estar presente por contaminação passiva e não por consumo (como acontece com o cabelo).

As técnicas de análise toxicológica das drogas de abuso variam desde os clássicos métodos não instrumentais, como reacções volumétricas ou colorimétricas, até outros métodos mais sensíveis e com tecnologia mais avançada, como a cromatografia gasosa (GC) e a cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) acopladas à espectrometria de massa (MS)⁵⁵.

Por isso, algumas técnicas de cromatografia líquida de alta resolução acoplada à espectrometria de massa (LC-MS), foram introduzidas em toxicologia forense, procurando-se, assim, ultrapassar algumas limitações, bem como alcançar limites de detecção cada vez mais baixos. Na verdade, a técnica LC-MS tem demonstrado ser uma alternativa ideal à GC-MS, especialmente para a detecção e quantificação de moléculas mais polares, termolábeis ou com concentrações muito reduzidas, constituindo um modelo de eleição em toxicologia clínica e forense.

2. Amostras Biológicas

2.1. Sangue

A determinação de drogas de abuso é realizada tradicionalmente através da análise de sangue e urina (matrizes convencionais), no entanto matrizes alternativas têm vindo a ganhar uma grande importância na toxicologia clínica e forense, nomeadamente no controlo anti-doping, determinação de drogas no ambiente de trabalho e como vigilância em clínicas de reabilitação de toxicodependência⁶.

A análise de amostras de sangue tem vindo a adquirir, nos últimos anos, uma importância cada vez maior quando comparada com as amostras de urina⁵⁶. As amostras de sangue e dos seus derivados (soro ou plasma) são importantes nas análises toxicológicas, já que através dos níveis sanguíneos de determinados

xenobióticos é quase sempre possível realizar correlações com os efeitos que essa substância tem no organismo⁵⁶. As substâncias presentes no sangue têm a tendência para se equilibrarem rapidamente nas células sanguíneas e nas proteínas plasmáticas, daí que qualquer fluido (sangue total, plasma ou soro) poderá ser utilizado para reflectir o perfil sistémico temporal da substância⁵⁶. O sangue é considerado a melhor matriz biológica para relacionar a concentração das substâncias de abuso com os efeitos prejudiciais perceptíveis. A sua maior vantagem como matriz biológica, utilizada na detecção de drogas de abuso é que as permite detectar logo após a ingestão e sem terem sido metabolizadas, além de que oferece uma boa correlação entre as doses administradas e os níveis detectados⁵⁷. A concentração de compostos orgânicos no sangue total permite uma avaliação directa da exposição dos tecidos a esses compostos⁵⁷.

A utilização de sangue ou derivados em imunoenaios tradicionais exige uma preparação e limpeza da amostra para precipitar proteínas e hemoglobina presentes no sangue, as quais podem interferir na detecção da substância de interesse⁵⁷. Apesar de se tratar de uma matriz biológica complexa e que possui um procedimento de colheita consideravelmente mais complicado por ser invasivo, quando comparado com a urina ou a saliva, muitos estudos têm preferido a sua utilização para a detecção do uso recente de drogas de abuso⁵⁷.

2.2. Urina

A urina é a matriz biológica mais amplamente utilizada para a análise de drogas de abuso e seus metabolitos e apesar de apresentar vários inconvenientes, entre eles a sua susceptibilidade para ser adulterada, o exame à urina é um processo amplamente estudado que tem vindo a ser melhorado ao longo dos anos⁵⁸. Esta oferece um período de detecção intermédio o que a torna vantajosa⁵⁹.

A urina é um subproduto líquido do corpo, tipicamente estéril (na ausência de doenças), secretada pelos rins e excretado pela uretra⁵⁶. O metabolismo celular dá origem a vários subprodutos, muitos ricos em nitrogénio, que necessitam de ser eliminados da corrente sanguínea. Estes subprodutos são eventualmente excretados do corpo pelo processo designado de micção, método primário para excretar do corpo substâncias químicas solúveis em água⁵⁶. É uma forma de limpar o organismo libertando gorduras, sais e outros compostos. A quantidade diária e composição da urina é bastante variável dependendo de diversos factores, como ingestão de líquidos, dieta, estado de saúde, efeitos do uso de drogas e factores ambientais. O volume de

urina normalmente produzido varia entre 1 a 2 litros por dia embora existam valores fora deste intervalo⁵⁹.

Quando uma droga é consumida através da inalação do fumo, a absorção dá-se quase que instantaneamente e a excreção pela urina começa rapidamente. Como já foi referido, a absorção de uma droga dá-se de forma mais lenta quando esta é administrada oralmente, conseqüentemente a sua excreção dá-se também de forma mais lenta. Na maioria dos casos uma amostra de urina tem a sua máxima concentração em droga e seus metabólitos em 6 horas após a administração⁵⁷. A sua eliminação ocorre a uma taxa exponencial e, para a maioria das drogas ilícitas, a sua dose será eliminada quase por completo ao fim de 48 horas. As amostras de urina oferecem, no geral um período de detecção de 1 a 3 dias, o que significa que drogas consumidas 1 a 3 dias antes do teste de urina, têm grande probabilidade de serem negativos⁵⁸. Por outro lado o álcool é metabolizado e eliminado rapidamente pelo que a sua detecção através da urina apenas será possível em algumas horas⁵⁶. Os tempos de detecção são afectados por uma série de factores, no entanto a utilização frequente de determinadas drogas, durante longos períodos de tempo, podem originar a sua acumulação no organismo e resultar em tempos de detecção muito alargados, principalmente para canabinóides e cocaína⁵⁶.

Embora os resultados do teste da urina sejam dados em termos quantitativos, este não consegue distinguir o consumidor ocasional do consumidor crónico⁵⁸.

A tabela resume as vantagens e desvantagens da utilização da urina como matriz biológica na detecção de drogas de abuso.

Tabela 6 – Principais vantagens e desvantagens da urina como matriz biológica na detecção de drogas de abuso. adaptado de Rouen, 2001.

Urina	
Vantagens	Desvantagens
Quantidade suficiente para realizar testes presuntivos e repetição de testes	Janela de detecção curta
Derivados de drogas e / ou seus metabólitos estão presentes em grandes concentrações	Amostra fácil de adulterar
Existem vários testes presuntivos rápidos para esta matriz biológica	A colheita é considerado por vezes como uma invasão de privacidade
	Os testes rápidos existentes são muito caros

2.3. Saliva

Apesar da presença de drogas de abuso na saliva já ser conhecida há algum tempo, o número de amostras testado é muito limitado quando comparado com amostras de urina⁶⁰.

A saliva é um fluido aquoso, incolor, segregado na cavidade oral a partir de três glândulas principais: (1) a glândula parótida, que segrega saliva derivada principalmente do plasma sanguíneo (fluido seroso); (2) as glândulas sublinguais, que segregam fluido seroso e mucina; (3) as glândulas submandibulares, que também segregam fluido seroso e mucina⁶⁰.

A saliva é aproximadamente constituída 99% por água, 0,3% por proteínas (maioritariamente enzimas) e 0,3% por mucinas e o restante constituído por electrólitos, glucose, ureia, lípidos e hormonas.. As células serosas segregam um fluido aquoso, transparente, com um elevado conteúdo electrolítico e as células mucosas são responsáveis pelo aspecto mais viscoso da saliva, uma vez que o fluido que segregam é constituído pelas amilases, mucoproteínas e mucopolissacaríde⁵¹.

O termo fluido oral é utilizado para descrever a amostra colhida da cavidade oral, isto é a saliva total. Este fluido oral é constituído não só pelas secreções das glândulas submandibulares (71%), parótida (25%) e sublinguais (4%), mas também pelas secreções de outras glândulas (labial, bucal e palatal) e ainda das células do epitélio, fluido gengival e microorganismos orais⁶⁰. A estimulação neuronal e hormonal controla o fluxo de saliva, que pode variar entre 0 a 10 ml/min para um total diário de 500 a 1500 ml⁵¹.

O pH da saliva não estimulada é ligeiramente ácido, entre 5,6 e 7,0, mas aumenta com o fluxo (estimulação), para um pH mais próximo do do sangue (7,4) até um máximo de 8,0 (60 – kidwell, 1998).

A produção de saliva é totalmente regulada por estímulos neurológicos, através da acção reflexa. A produção deve-se, essencialmente, à acção mastigatória e gustativa, envolvendo a estimulação simpática e parassimpática das glândulas no entanto existem diversos factores que podem interferir na composição e fluxo salivar, tais como grau de hidratação, tipo de dieta e ritmo circadiano, importantes particularmente no que se refere ao fluxo de saliva⁵¹.

É através da difusão passiva, ultrafiltração e/ou transporte activo, que se dá a incorporação das drogas na saliva, sendo que é a difusão passiva, de acordo com um gradiente de concentrações, que representa a via mais importante para a maior parte das substâncias⁵⁹. No entanto, para que ocorra difusão passiva através das membranas lipídicas, as moléculas têm que se encontrar na sua forma lipossolúvel⁵¹.

Além disso esta passagem está limitada a moléculas que tenham um peso molecular abaixo de 500 e a moléculas ionizadas (hidrossolúveis) ou ligadas às proteínas plasmáticas⁵⁹. Por outro lado, o pH da saliva e do plasma e o pKa da substância e o seu grau de ligação às proteínas controla a relação saliva/plasma das substâncias ionizáveis, sendo que o fluxo salivar tem uma grande influência no pH da saliva, e conseqüentemente, nas razões S/P⁶¹.

Regra geral existe alguma semelhança entre a concentração do fluido oral e a concentração do sangue/plasma. No caso da maioria das drogas, a concentração do fluido oral, pode ser estimado através do pH do fluido oral e sangue, a ligação das proteínas à droga e o seu pKa. Além disso, para substâncias ácidas o equilíbrio favorece a sua presença no sangue, enquanto que para substâncias básicas ocorrem concentrações superiores em saliva⁶¹.

Pode estabelecer-se uma correlação entre a concentração do medicamento livre em sangue e a sua concentração em saliva. O plasma contém tanto a molécula livre como a molécula ligada a proteínas, no entanto é a sua forma livre, a que pode ser considerada farmacologicamente activa (a que chega ao local de acção, a que pode ser metabolizada, a que pode ser eliminada)⁶¹. Quando esta forma livre é excretada pelas glândulas salivares, é atingido um equilíbrio saliva-plasma, sendo que as concentrações das substâncias no fluido oral podem reflectir as respectivas concentrações plasmáticas⁵⁹. Desta forma a concentração em saliva está relacionada mais com a concentração farmacologicamente activa da substância do que com a concentração plasmática total. Este aspecto depende da capacidade de cada molécula se ligar às proteínas plasmáticas, mas poderá ser influenciada por outros factores que condicionem uma maior percentagem de substância livre e, conseqüentemente, biologicamente activo⁶¹.

Apesar da saliva apresentar um baixo teor proteico comparativamente com o sangue, uma possível causa de erro nas determinações em saliva pode ser resultante da ligação às mucoproteínas salivares, quando se subestimam as concentrações determinadas após centrifugação. Assim, frequentemente a fracção ligada às mucoproteínas pode ser precipitada por centrifugação durante o processamento da amostra⁵¹.

Pequenas quantidades de saliva podem ser obtidas através do acto de cuspir, no entanto pode ser necessário uma maior quantidade de amostra conseguida através da estimulação da produção de saliva por:

No entanto, a selecção do material de estimulação de saliva tem de ser escolhido tendo em conta que as substâncias lipofílicas podem ser adsorvidas pelo material. Além disso, a estimulação artificial irá provocar alterações ao nível do pH e,

consequentemente, nas concentrações das substâncias em análise⁶⁰. Desta forma, dependendo da técnica de recolha utilizada, verifica-se uma grande variabilidade, no que diz respeito à concentração de substâncias na saliva, além da influência de factores inerentes à substância a analisar que podem provocar alterações à sua concentração⁵¹. Por outro lado existem diferenças interindividuais que são devidas, para além da absorção, a diferenças na distribuição no organismo, no metabolismo e na excreção dos compostos. Factores como a idade, índice de massa corporal, sexo, estado de saúde, dose consumida e consumo concomitante de outras substâncias, farão variar os níveis de drogas e medicamentos de indivíduo para indivíduo, explicando também variações encontradas para o mesmo indivíduo em alturas diferentes⁵¹.

Todos estes dados servem para demonstrar que a farmacocinética de qualquer substância na saliva é mais complexa do que no sangue. Os tempos de detecção nesta matriz vão depender de diversos factores, incluindo a dose, a frequência de utilização (aguda ou crónica) e dos próprios limites de detecção do método analítico envolvido⁵¹.

O interesse pela utilização da saliva como matriz biológica tem aumentado, significativamente, com o decorrer dos anos, uma vez que esta amostra apresenta propriedades particularmente interessantes. Por um lado, a saliva é facilmente acessível e pouco invasiva a sua recolha e não necessitando de pessoal médico especializado. Por outro lado, obtêm-se melhores resultados de correlação entre os casos positivos para drogas em saliva e consequente estado de influenciado do que os casos positivos em urina (apesar de apresentar menores tempos de detecção do que a urina), bem como a correlação entre as concentrações detectadas em saliva e as detectadas no sangue na sua forma livre⁶².

A maior parte das substâncias na sua forma livre desaparece da saliva e do sangue cerca de 12 a 24 horas após a sua administração. Existe, por isso, uma relação temporal entre o desaparecimento das substâncias da saliva e a duração dos seus efeitos. Consequentemente, a saliva poderá constituir uma amostra biológica muito útil para a detecção do consumo recente de substâncias em condutores, vítimas de acidentes e no âmbito do controlo laboral, uma vez que existe uma estreita correlação com o estado de influenciado⁵¹. Estudos sugerem que mais facilmente se obtêm tempos de detecção mais semelhantes entre a saliva e o sangue do que entre o sangue e a urina⁵¹. No entanto, nunca existirá uma correlação de 100% entre os diferentes fluidos biológicos, uma vez que os resultados sofrem a influência do tempo que decorre entre a administração e colheita da amostra⁵¹. Se uma substância foi administrada muito recentemente, é possível que apenas seja detectada em sangue e

saliva, mas não na urina. O contrário poderá também ocorrer, a presença apenas em urina e não em sangue e saliva, quando o consumo não é recente.

Além de poder ser utilizada como alternativa ao sangue, a saliva pode também ser utilizada como alternativa à urina, particularmente nos casos em que se suspeita de substituição ou adulteração⁵¹. A saliva tem sido utilizada como meio de diagnóstico, em despiste de consumo de substâncias ilícitas no local de trabalho, na estrada, em estabelecimentos prisionais e noutras instituições correcionais e também na avaliação do estado de influenciado de indivíduos após a prática de um crime⁵¹ e por essa razão a avaliação de tempos de detecção e de farmacocinética de algumas drogas tem também suscitado algum interesse científico.

Outra vantagem que se apresenta na utilização da saliva é a de esta estar menos exposta a interferências causadas pelo metabolismo, comparativamente com o sangue ou urina e da existência do composto activo nesta amostra estar sempre em maiores concentrações comparativamente com os respectivos metabolitos⁵¹.

No entanto, não se pode considerar a saliva como um substituto do sangue ou da urina na detecção de drogas. Esta matriz apresenta como desvantagem o facto da colheita de amostra se tornar, por vezes, desconfortável para o indivíduo, em especial em situações de síndrome da boca seca, sendo um processo moroso até que se obtenha o volume de amostra adequado, mesmo utilizando técnicas de estimulação. Além disso em situações de muita viscosidade da amostra, esta necessita de um tratamento laboratorial prévio⁵¹.

Outra possível desvantagem poderá ser o curto período de tempo de detecção das substâncias em saliva (12-24 horas após o consumo), não validando a utilização desta amostra para avaliar um consumo anterior. Contudo, este mesmo facto leva à primordial vantagem desta amostra como processo de detecção/determinação de um consumo recente⁵¹. A tabela resume as vantagens e desvantagens da utilização da saliva como matriz biológica na detecção de drogas de abuso.

Tabela 7 – Principais vantagens e desvantagens da saliva como matriz biológica na detecção de drogas de abuso. Adaptado de Rouen, 2001.

Saliva	
Vantagens	Desvantagens
Colheita pouco invasiva	Janela de detecção curta
Não necessita de pessoal qualificado para a obtenção da amostra	Imprópria para historial de drogas de abuso
Droga original geralmente presente em grandes concentrações	10 minutos antes do teste é necessário supervisão para garantir que não ocorrem adulterações (adição de substâncias na boca)
Boa correlação entre a droga livre no plasma e na saliva pelo que permite relacionar o comportamento como efeitos psicoactivos	Previsão da concentração de droga no sangue a partir da correlação com a concentração na saliva pouco fidedigna, devido á possibilidade de contaminações
Muito útil em situações que se pretenda saber o seu uso recente	

1.5 Cabelo

Após a implementação da urina como matriz biológica para a detecção de drogas de abuso, acreditava-se que o cabelo não seria uma amostra eficaz para ser utilizada na prática, uma vez que a quantidade de droga incorporada, é muito menor, quando comparado com a urina⁵⁸. No entanto, com o desenvolvimento de tecnologia apropriada, nomeadamente na utilização da espectrometria de massa para confirmação de análises deste tipo, a detecção de drogas utilizando o cabelo como amostra biológica, apresentou-se como uma alternativa viável⁵⁸.

A análise da urina apresenta uma janela de detecção de drogas relativamente pequena, por outro lado através do cabelo consegue-se um histórico mais completo tendo em consideração o seu comprimento. Esta ampla janela de detecção é uma das vantagens mais relevantes da utilização do cabelo como amostra biológica na detecção de substâncias⁶³.

Por essa razão, sempre que possível, a análise de cabelo e urina devem ser exames complementares para verificação do consumo de drogas⁵⁸.

Atualmente, o cabelo é reconhecido como a terceira principal amostra biológica para análises de drogas, ao lado da urina e do sangue⁶⁵. A colheita de amostras de cabelo é um processo simples, não invasivo, sendo difícil a sua adulteração. Além disso, é possível, sempre que necessário, colher-se outra amostra, que apresentará as mesmas características da previamente colhida, o que não acontece com amostras de sangue ou urina. Por outro lado não necessita de condições especiais de transporte e

armazenamento, já que estas amostras são estáveis por um longo período de tempo (63 – Pragst, 2006). Além disso, muitos estudos referem esta análise como sendo muito sensível e específica⁵⁸.

A primeira análise a cabelo Humano, para pesquisa de drogas descrita em literatura, remonta a 1958, e foi realizada para detectar a presença de arsénio, proveniente de um corpo exumado há 11 anos. Durante a década de 60, o cabelo foi amplamente utilizado como amostra biológica para avaliar a exposição a metais pesados como chumbo e mercúrio e arsénio⁵⁸.

Nos últimos 30 anos o cabelo tem sido utilizado para documentar a exposição de drogas de abuso em várias situações: áreas forense, ocupacional e clínica. Embora não tenha ainda aprovação por parte do comité olímpico internacional, é bem conhecido o grande potencial da utilização do cabelo para análises de antidoping⁶³.

A análise de cabelo é uma poderosa ferramenta analítica, para detecção e controle do consumo de drogas de abuso, já que as drogas são incorporadas durante a formação da fibra capilar e permanecem estáveis na matriz queratinosa⁶³. No entanto uma interpretação exacta dos resultados analíticos tem se mostrado difícil, já que existem ainda algumas questões relativamente à forma como é feita a incorporação da droga no cabelo, principalmente em relação aos canabinóides⁶⁴.

Vários estudos têm sido desenvolvidos, a fim de verificar como o uso de drogas, tais como morfina, heroína, cocaína, crack, barbitúricos, anfetaminas, entre outras pode ser identificada no cabelo, meses ou anos após o uso⁶⁴. O cabelo pode, seguindo a orientação da raiz até à ponta, ser sequencialmente seccionado, e cada secção, ser analisada individualmente resultando num perfil tempo/exposição. Em alguns casos é possível obter uma estimativa em relação ao consumo intenso, moderado ou ocasional de determinadas substâncias⁶³.

Desde 1996, que na Society of Hair Testing, se discutem os aspectos legais da análise de cabelo, os critérios para se obterem resultados positivos e a relação entre a dose administrada e a concentração do fármaco no cabelo⁶⁵. A colheita de amostras de cabelo para este tipo de análises deve ser realizado por profissionais treinados e em quantidade suficiente para permitir a sua análise ou repetição da análise por outro laboratório para confirmação do resultado. O material de referência deve ser constituído por amostras de cabelo de consumidores habituais de droga⁶⁵.

As principais questões que se colocam aos toxicologistas forenses relaciona-se o com o tempo que uma droga e os seus produtos de biotransformação podem ser detectados após a sua administração. Por outro lado a questão mais importante que se coloca é saber se a administração única de uma droga pode ser detectada no

cabelo e o seu intervalo de tempo⁶⁴. Esta é uma questão difícil de ser respondida, já que o tempo de detecção de uma substância depende de diversos fatores, e poucos foram os estudos feitos nesse sentido. Além disso, é difícil conseguir a aprovação pela ética deste tipo de estudo, já que se estaria a permitir a administração de drogas ilícitas a voluntários saudáveis. Como consequência, em muitos estudos, a administração das doses são relativamente baixas, comparadas com as doses reais utilizadas pelos consumidores comuns⁶⁶.

O tempo de detecção de um fármaco depende principalmente da dose, da sensibilidade do método utilizado e sua preparação, da via de administração, do tempo de consumo (crónico ou agudo). De acordo com esses dados será escolhida uma matriz para análise do princípio ativo ou de seu produto de biotransformação⁶⁶. No entanto existem vários aspectos que devem ser tidos em consideração: pka da substância, quantidade da substância na matriz, variação interindividual do metabolismo, limite de detecção da técnica. Em geral, o tempo de detecção é mais prolongado no cabelo, tanto em relação ao período de incorporação quanto ao seu comprimento seguido pela urina, suor, saliva e sangue⁶⁶.

Embora o cabelo se assemelhe uma estrutura primitiva, este constitui uma complexa estrutura que faz parte do corpo humano e sua biologia não está ainda totalmente esclarecida⁶⁴. O cabelo é constituído por proteínas, melanina e lipídios e por ser um tecido vivo, as drogas podem ser incorporados durante o crescimento capilar juntamente com outros nutrientes⁶⁴. O cabelo não é uma fibra homogênea mas sim um conjunto de células queratinizadas aglomeradas através de uma membrana celular que unidas formam três estruturas celulares concêntricas: a cutícula, o córtex e a medula. (figura 14). A cutícula é composta por uma única camada de células alongadas justapostas. A cutícula envolve o córtex central composto por células longas queratinizadas. É no córtex que estão presentes os grânulos pigmentares designados por melanina, responsáveis pela cor do cabelo. A medula localiza-se na região central e pode não estar presente se este for muito fino⁶³.

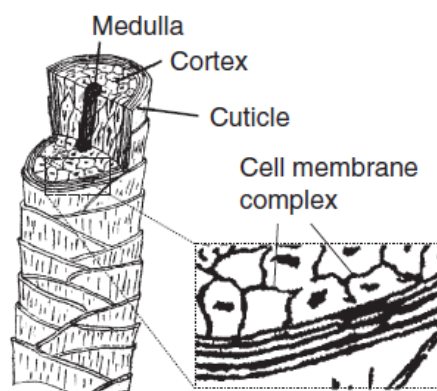


Figura 14 - Esquema do segmento de uma fibra de cabelo. Esta é constituída pela cutícula que envolve o córtex e pela medula situada no centro da fibra. Adaptado de Pragst, 2006.

Entre o folículo piloso e epiderme e a derme existe interação, já que a camada da epiderme se invagina para o interior formando o bulbo do pêlo. A base do bulbo é formada pelo córtex, que como já foi referido contém a melanina que pode ser chamada de eumelanina, quando fornece coloração preta ou castanha e de feomelanina, quando fornece cor vermelha aos cabelos⁶³. A melanina, principalmente a eumelanina, desempenha um importante papel como um composto auxiliar na incorporação de fármacos⁶⁴.

A maioria dos folículos pilosos apresentam uma actividade cíclica, composta por três fases: a anágena, a catágena e a telógena. O ciclo começa com a fase anágena ou fase de crescimento, na qual o folículo se desenvolve e o cabelo é produzido. A duração desta fase varia entre 7 a 94 semanas, mas pode permanecer por vários anos dependendo da região anatómica. Neste período, a taxa média de crescimento é de 0,3 a 0,4 mm/dia (0,9 – 1,2 cm/mês). Durante esta fase, os capilares sanguíneos fornecem, próximo aos folículos, nutrientes e substâncias exógenas como drogas e metais. Estes componentes começam a ser incorporados no fio de cabelo ao longo do seu crescimento. A fase catágena (4 a 6 semanas) é a transição entre o crescimento activo e a fase de repouso. A raiz começa a queratinizar, e posteriormente o cabelo começa a entrar na fase de repouso, conhecida como telógena. Esta fase dura de 2 a 3 meses, antes que o crescimento de um novo cabelo se dê. Após esta fase, inicia-se um novo ciclo⁶³.

De cerca de um milhão de folículos de cabelo de um humano adulto, 85 % apresenta-se na fase anágena e 15 % permanece na fase de quiescência (catágena e telógena). O cabelo na região da cabeça cresce a uma taxa de aproximadamente 0,22 a 0,52 mm/dia ou 0,6 a 1,42 cm/mês. No entanto este crescimento depende do tipo de cabelo (raça), idade, sexo e localização anatómica. Por essa razão é que é tão difícil estabelecer um valor de referência⁶².

O mecanismo exacto envolvido na incorporação de substâncias no cabelo ou os factores que influenciam a sua incorporação não foram ainda totalmente esclarecidos. No entanto o mecanismo proposto baseia-se na difusão passiva das substâncias presentes no sangue para as células na base do folículo capilar durante o processo de queratogênese, permanecendo na estável estrutura do fio de cabelo, que é rodeada por uma densa rede de capilares sanguíneos⁶³ (figura 15).

Existem outras propostas para esta incorporação como por exemplo, a utilização de um modelo multi-compartimental de incorporação dos fármacos e seus produtos de biotransformação⁶³. A via endógena de incorporação pode ocorrer durante a formação dos fios de cabelo presentes, por difusão passiva, como consequência do consumo e após sua formação, pelas glândulas apócrinas e sebáceas.

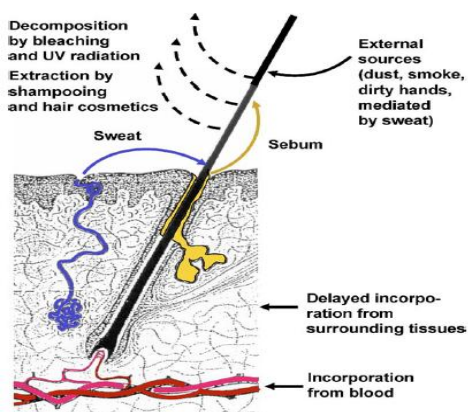


Figura 15 - Esquema de incorporação e eliminação de drogas do cabelo. Esta incorporação pode dar-se através do sangue, através dos tecidos circundantes ou através da sudorése. Adaptado de Pragst, 2006.

Depois do crescimento do fio de cabelo à superfície da pele, pode ocorrer a transferência de moléculas para o cabelo queratinizado, pela perspiração (suor, gordura, excreção transdérmica) e pela deposição por contaminação externa (poluição, tratamentos capilares), representando a via exógena⁶³.

A explicação bioquímica para a incorporação endógena de substâncias durante a formação da fibra do cabelo é baseada em princípios biológicos de transporte através das membranas celulares, pelo fluxo sanguíneo, ligação das substâncias às proteínas plasmáticas, lipofilicidade, basicidade, tamanho e forma da molécula, gradiente de pH e de concentração, nos princípios de biotransformação e na afinidade do composto à melanina⁶⁴. Por essa razão compostos mais hidrofílicos como os produtos de biotransformação, são incorporados em menor quantidade quando comparados com compostos lipofílicos⁶⁴. Já as substâncias neutras ou ácidas são encontradas em baixas concentrações, uma vez que o fluxo de solutos nas biomembranas depende de sua lipofilicidade e do gradiente de concentração entre o sangue (pH 7,4) e a raiz do cabelo⁶³ (pH 3,67).

As moléculas orgânicas lipofílicas (não-ionizadas) podem penetrar facilmente as membranas de acordo com o gradiente de concentração. No entanto, para as moléculas hidrofílicas de massa molecular intermédia, as membranas das células formam uma barreira impermeável. As drogas ácidas ou básicas ionizadas no pH do plasma podem alcançar a membrana celular seguido de desprotonação e protonação, respectivamente a um estado neutro (figura 16). Tanto o pKa do composto como o pH das células são importantes já que o pH intracelular dos queratinócitos são mais ácidos que o plasma e o pH dos melanócitos estão entre 3 e 5⁶³.

A forma, a cor, a textura, o diâmetro do cabelo e o índice de crescimento capilar variam muito entre sexos e raças, havendo estudos que provam que cabelos pigmentados possuem maior capacidade de ligar e incorporar diversas substâncias que cabelos não pigmentados⁶⁷.

Tabela 8 - Vantagens e desvantagens do cabelo como matriz biológica na detecção de drogas de abuso.
Adaptado de Rouen, 2001.

Cabelo	
Vantagens	Desvantagens
Matriz biológica com maior janela de detecção de drogas	Não pode ser usada para detectar quantidade de droga consumida
Fornecer um historial detalhado relativamente ao consumo de drogas ao longo do tempo	Não detecta consumo recente de drogas (dentro de 7 dias)
Colheita não invasiva	Interpretação final difícil por desconhecimento da forma de incorporação e estabilidade das drogas no cabelo
Risco muito baixo de transmissão de doenças por manipulação das amostras	Não é possível utilizar se o consumo foi muito esporádico (2 a 3 vezes por mês)
Difícil de adulterar	

Parte IV – Caracterização dos Métodos Analíticos para a Detecção de Drogas de Abuso

1. Introdução

A detecção biológica do consumo de drogas de abuso é realizada através de um processo composto por duas fases. A primeira fase corresponde a um rastreio ou screening, realizado por testes presuntivos onde se verifica se é ou não uma amostra positiva para depois se realizar a segunda fase através de um teste de confirmação⁵⁹. Existem dois métodos principais para a análise de amostras de substâncias: o imunoensaio e a cromatografia. O imunoensaio é tipicamente utilizado como teste presuntivo de drogas, uma vez que é rápido e relativamente barato, no entanto tem uma baixa especificidade, já que detecta apenas uma classe de drogas, e alta reactividade cruzada, o que se traduz em taxas relativamente altas de resultados falso-positivos⁵⁹. Já um teste de confirmação é utilizado precisamente para combater essa possibilidade de falsos-positivos, característicos dos testes presuntivos, e corresponde a uma técnica analítica diferente e com uma sensibilidade igual ou maior. Nestes casos são recomendados testes como separação por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massa⁵⁹. Em linhas gerais a cromatografia gasosa permite a separação inicial de uma mistura que irá ser analisada por espectrometria de massa⁵⁹.

É importante saber que a determinação do consumo de drogas através de análise de amostras biológicas não é absoluta. Isto porque existem diversos factores associados, como o individuo analisado (por exemplo metabolismo), a droga consumida (por exemplo propriedades farmacocinéticas, via de administração), a amostra colhida (janela de detecção, incorporação da droga), o procedimento de colheita e o procedimento analítico (limite de detecção, reactividade cruzada) que afectam os resultados⁵⁹. Como consequência existem quatro resultados possíveis deste tipo de testes:

- Verdadeiro-positivo, quando o teste identifica correctamente a presença de determinada substância;
- Falso-positivo, quando determinada substância é detectada, quando na verdade não está presente na amostra;
- Verdadeiro negativo, quando o teste identifica correctamente a ausência de determinada substância;
- Falso-negativo, quando o teste não detecta nenhuma substância, quando na verdade ela está presente na amostra.

Existe ainda muita informação associada ao consumo de drogas que não pode ser esclarecida absolutamente, através da análise das amostras biológicas como a quantidade de droga consumida, frequência de consumo e dados relativos à dependência física e psíquica⁵⁹.

Os métodos analíticos seleccionados para a identificação e quantificação de substâncias, em qualquer tipo de matriz em que elas se encontrem, devem garantir resultados reprodutíveis e fiáveis. A escolha do método depende, não só das características específicas da substância em análise (características físico-químicas e concentração), como da matriz em que ela se encontra (características físicoquímicas e presença de outras substâncias interferentes)⁵⁹.

De forma a garantir a qualidade, a segurança e a reprodutibilidade dos resultados obtidos, o método seleccionado deve ser validado através de rigorosos critérios pré-estabelecidos. Por essa razão, e por constituir um requisito para a interpretação correcta dos resultados toxicológicos, é fundamental que os resultados sejam fiáveis⁷⁰.

A determinação de parâmetros como especificidade e/ou selectividade, sensibilidade, limites de detecção e quantificação da substância, linearidade, precisão e exactidão, eficiência da extracção é fundamental para a credibilidade dos resultados obtidos⁵¹

Nos últimos anos tem sido objecto de discussão internacional a necessidade da existência de um consenso sobre o que deve ser validado e com que grau de profundidade, assim como a definição dos critérios de aceitação dos parâmetros de validação de métodos bioanalíticos em toxicologia forense. Existem, no entanto, recomendações e critérios de organizações internacionais de elevada relevância científica que devem ser seguidas⁷⁰.

2. Definição dos Parâmetros de Validação

- Especificidade/Selectividade

A especificidade e/ou selectividade de um método é definida como a capacidade de um método analítico para determinar e discriminar inequivocamente a substância em estudo, diferenciando-a de outros componentes que possam estar presentes na amostra (impurezas, produtos de degradação, excipientes ou compostos relacionados). A selectividade garante que o pico de resposta seja exclusivamente do composto de interesse, sendo um dos primeiros passos no desenvolvimento e validação de um método. Tal deverá também ser reavaliado continuamente, uma vez que certas amostras podem sofrer degradação, gerando compostos não observados inicialmente e que podem co-eluir com a substância de interesse. Pode acontecer que

o método não seja específico mas a interferência ser pequena e relativamente estável, permitindo que, a partir do limite de quantificação do analito, deixe de ter relevância⁵⁹.

- Limites de Detecção e Quantificação

Limite de detecção

O limite de detecção de uma substância define-se como a menor concentração da substância que pode ser detectada e diferenciada do ruído de fundo do cromatograma sem, no entanto, ser ainda possível quantificá-la por insuficiente precisão e exactidão⁵¹.

Limite de Quantificação

Corresponde à menor concentração da substância que pode ser determinada e quantificada com precisão e exactidão, sendo a menor concentração que pode ser incluída na recta de calibração⁵¹.

- Linearidade / Recta de Calibração

Este parâmetro diz respeito à capacidade do método para dar resultados directamente proporcionais à concentração do analito dentro de uma determinada gama de trabalho, ou seja, o intervalo dentro do qual as concentrações de analito testadas mostram valores de linearidade, precisão e exactidão adequados⁵¹.

A recta de calibração pode ser definida como a relação que existe entre a resposta do instrumento e as concentrações conhecidas do analito. Para cada analito é construída uma recta de calibração, devendo ser preparada na mesma matriz que a do estudo previsto, por adição de concentrações conhecidas do mesmo. O número de pontos de calibração para a construção da recta deve ser suficiente de forma a definir, adequadamente, a relação concentração-resposta. Por outro lado, devem geralmente ser eleitos em função do intervalo de concentrações que se espera estudar.

- Precisão e Exactidão

Precisão

A precisão de um método analítico descreve a proximidade das medidas individuais do analito quando o procedimento é aplicado repetidamente a múltiplas alíquotas de um mesmo volume homogéneo de uma matriz, ou seja, permite observar o grau de concordância (grau de dispersão) entre uma série de medidas obtidas de tomas múltiplas e iguais a partir de uma amostra homogénea⁵¹.

Pode subdividir-se em *precisão intra-dia ou repetibilidade*, que expressa a precisão durante o processamento de uma sequência analítica num curto período de tempo, e *precisão inter-dia ou reprodutibilidade*, que reflecte a precisão no decorrer do tempo, podendo implicar diferentes analistas, equipamentos, reagentes e, inclusivamente, laboratórios⁵¹.

Exactidão

A exactidão de um método analítico descreve a proximidade entre os resultados da concentração medida pelo método analítico relativamente ao valor real ou teórico (concentração) do analito, ou seja, exprime a concordância (% de desvio) entre o valor real determinado pelo método (resultado obtido) e o valor de referência (verdadeiro valor)⁵¹.

A exactidão de um método pode ser afectada pelos componentes do erro sistemático (*bias*) e do erro aleatório. No entanto, a exactidão é frequentemente usada apenas para descrever a componente do erro sistemático, isto é, como *bias*, sendo definida como a diferença entre a média dos resultados de uma série de ensaios e um valor teórico aceite como exacto, podendo ser expressa como um desvio entre essa média e o valor considerado verdadeiro, ou como percentagens de recuperação de um dado analito em estudos efectuados sobre amostras fortificadas⁵¹.

- Recuperação

A recuperação ou rendimento da extracção de um analito corresponde à relação entre a concentração conhecida de analito que foi sujeita ao processo de extracção e a concentração que foi realmente analisada. A recuperação demonstra a eficácia da extracção de um método analítico dentro de determinados limites de variabilidade. A recuperação do analito não necessita ser 100%, mas deve ser constante, precisa e reprodutível⁵¹.

3 - Métodos Analíticos de Detecção de Drogas de Abuso

As matrizes biológicas caracterizam-se por apresentar uma composição complexa, concentração muito baixa em analitos, alta probabilidade de conter contaminantes e acesso extremamente limitado a materiais de referência⁷¹. Os contaminantes co-extraídos da matriz podem causar problemas analíticos resultando em supressão ou aumento do sinal, que levam a resultados falso-negativos ou falso-positivos, respectivamente⁷¹. Estes problemas podem ser ultrapassados através da selecção apropriada do procedimento de preparação da amostra⁷¹.

A preparação da amostra afecta quase todas as etapas do teste e é, por isso, fundamental para a identificação inequívoca, confirmação e quantificação dos analitos. O objetivo principal desse processo é separar e pré-concentrar o composto alvo e, se possível purificar o extracto. A etapa da preparação da amostra normalmente ocupa cerca de 80% do tempo total da análise⁷².

Um método analítico deve incluir as seguintes etapas: amostragem (amostra deve ser representativa do objecto de inquérito), preservação da amostra (amostra deve se manter estável até a análise estar concluída), preparação da amostra, análise da amostra e tratamento dos dados⁷¹. Estes passos são fundamentais para o sucesso da análise.

A escolha e optimização de um pré-tratamento da amostra adequado podem ser difíceis, especialmente com matrizes tão complexas como as biológicas⁷¹ (plasma, soro, sangue, urina, fígado, etc.). Normalmente materiais biológicos não são compatíveis com análises por técnicas cromatográficas, pela complexidade que estas matrizes representam, podendo causar uma série de problemas analíticos tal como perda de eficiência da coluna. Por esta razão a preparação da amostra é necessária⁷¹.

A extração líquido-líquido (LLE) apresenta alguns inconvenientes, tais como, consumo elevado de solventes orgânicos tóxicos com grave impacto ambiental que acarreta a sua utilização, além disso são necessárias várias etapas para sua execução e, em alguns casos, formação de emulsão entre as fases, o que resulta na perda do analito⁷². Neste sentido, novos conceitos têm surgido aliados a metodologias que reduzem ou eliminam o consumo de solventes orgânicos. Neste caso destacam-se a extracção em fase sólida (SPE), a microextracção em fase sólida (SPME), a extracção sorptiva em barra de agitação (SBSE) e a microextracção em seringa empacotada (MEPS), entre outras, que para além de reduzirem a manipulação analítica, proporcionam uma significativa sensibilidade na recuperação de analitos alvo, elevada reprodutibilidade, rapidez, baixo custo e facilidade de automatização⁷².

3.1. Testes Presuntivos

Os imunoenaios são métodos de elevada utilidade na detecção de substâncias em fluidos biológicos, devido a facilidade no pré-tratamento das amostras e na capacidade de analisar muitas amostras num curto espaço de tempo⁵⁶, além da elevada sensibilidade e baixo custo quando comparado a técnicas cromatográficas. Além disso evitam o uso de reagentes químicos perigosos e apresentam uma boa especificidade, fornecendo um rápido resultado qualitativo e, em alguns casos, resultado semi-quantitativo para uma variedade de substâncias ou grupo de substâncias⁷³. A grande

maioria dos imunoenaios desenvolvidos para a detecção de drogas, são utilizados em fluídos biológicos cuja substância presente na amostra compete com uma substância marcada pelos locais de ligação de um anticorpo, desenvolvido especificamente para determinado composto ou metabólito⁷³. Uma melhor precisão dos resultados é obtida através da combinação da elevada sensibilidade dos imunoenaios com a elevada especificidade de técnicas de cromatografia, as quais são geralmente utilizadas como método de confirmação dos testes presuntivos por imunoenaios, permitindo uma maior fiabilidade na identificação e quantificação de substâncias ilícitas e seus metabólitos⁵⁶.

3.2. Testes de Confirmação

Como já foi referido, estes testes são realizados quando existe um resultado positivo nos testes presuntivos e geralmente são utilizadas técnicas de igual ou maior sensibilidade, geralmente através de técnicas de cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa⁵⁶.

Na cromatografia gasosa (GC), a amostra é inicialmente introduzida num injector, ligado à coluna cromatográfica. Ocorre posteriormente o transporte dos compostos gasosos, ao longo da fase estacionária, através de uma fase móvel gasosa (gás de arraste) e separados com base nos seus pontos de ebulição e polaridade⁷³. Os gases mais usados como fase móvel são o hidrogénio, o hélio e o azoto. Estes devem ser puros e quimicamente inertes e a sua escolha está relacionada com as vantagens e desvantagens que advêm da utilização de cada um deles, nomeadamente, custos, rapidez da análise e segurança, sendo o hélio o mais habitualmente utilizado⁷³. As injeções são realizadas com recurso a microseringas que injectam as misturas numa câmara de vaporização. Esta mistura vaporizada passa através de um liner inerte de vidro silanizado e, posteriormente, os compostos entram na coluna cromatográfica, onde são separados⁷³.

A GC é uma das técnicas analíticas mais utilizadas, já que possui um alto poder de resolução. É muito utilizada porque possibilita a detecção na ordem do nano a picogramas, ou seja, tem uma grande sensibilidade, podendo separar misturas complexas com até 200 compostos muito semelhantes. No entanto este método necessita que a amostra seja volátil ou estável termicamente, embora amostras não-voláteis ou instáveis possam ser derivadas quimicamente⁷³.

A espectrometria de massa (MS) é uma técnica microanalítica que pode ser utilizada, selectivamente, para detectar e determinar a quantidade de determinado analito⁷³. Esta técnica analítica, tem sido reconhecida ao longo dos tempos como a técnica analítica por excelência, uma vez que fornece informação, tanto analítica como estrutural, de vários compostos. Além disso apresenta um elevado nível de especificidade e sensibilidade .

A MS é permite determinar a massa molecular relativa de compostos orgânicos e de biopolímeros, assim como é capaz de gerar informação estrutural sobre o composto em análise.⁷³

Um espectrómetro de massa é constituído por três componentes básicos: a fonte de ionização, o analisador e o detector (Figura 17).

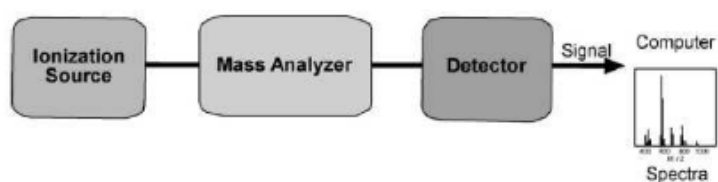


Figura 17 - Componentes principais que fazem parte de um espectrómetro de massa, que consiste numa fonte de ionização, seguida de um analisador de massa e um detector. É ainda utilizado um computador para gerar os espectros de massa a partir dos sinais emitidos pelo detector. Adaptado de Hand, 2008.

A amostra é introduzida na fonte de ionização do instrumento, onde as moléculas da amostra são ionizadas. Uma vez formados os iões, na fase gasosa, estes podem ser electrostaticamente dirigidos para uma analisador de massa onde são separados de acordo com a sua razão m/z e finalmente detectados (pelo detector). O resultado da ionização pode fornecer informação importante como massa molecular do composto ou até mesmo informação estrutural com base nos iões fragmento observados.

Existem vários métodos de ionização, tendo cada um deles as suas vantagens e desvantagens associadas. O método de ionização a utilizar depende do tipo de amostra, do tipo de espectrómetro de massa que se vai utilizar e do equipamento disponível (Ashcroft, 1997). O método de ionização utilizado para efectuar a análise de uma determinada substância influencia substancialmente o aspecto final do respectivo espectro de massa. Existem uma série de métodos de ionização, tais como ionização por impacto electrónico (EI), ionização química (CI), bombardeamento por átomos rápidos (FAB), termospray (TSP), ionização por electrospray (ESI), ionização química à pressão atmosférica (APCI) e ionização por desorção por laser assistida por matriz (MALDI) (Ashcroft, 1997; Ardrey, 2003)

Depois de produzidos os iões através do método de ionização adequado, torna-se necessário separar os iões de diferentes razões m/z , determinar o valor de m/z e posteriormente medir as intensidades relativas dos diferentes grupos de iões (Lindon

et al., 2000). Existem uma série de analisadores que podem ser utilizados em espectrometria de massa: sector magnético, sector eléctrico, quadrupolo (Q), tempo de voo (TOF), etc.

A espectrometria de massa está frequentemente associada a outra técnica, geralmente a GC ou HPLC.

O GC/MS constitui uma combinação sinérgica entre duas poderosas técnicas analíticas. O GC separa os componentes de uma mistura e o MS fornece-nos informação estrutural sobre cada um desses componentes o que permite identificá-los e caracterizá-los. Esta dupla constitui uma poderosa ferramenta analítica, que possibilita a análise de amostras num curto espaço de tempo⁷⁴.

A GC com MS permite detectar uma variedade de substâncias ilegais no combate ao crime organizado entre elas o álcool, canabinóides e cocaína, assim como obter um perfil químico das drogas apreendidas, detectando tanto a droga como os contaminantes que a constituem⁷⁴. Por todas as razões anteriormente apresentadas, esta técnica é a que oferece mais vantagens na análise de drogas de abuso.

Capítulo IV

Consumo de Drogas em Portugal

1. Consumo de Drogas em Portugal

A droga é um fenómeno global com reconhecimento na esfera internacional. Neste sentido, a aceleração do consumo de drogas tem assumido reconhecida preocupação, traduzindo-se na celebração de múltiplos tratados internacionais que, desde 1912, se têm vindo a constituir como a base jurídica do actual sistema internacional de controle de drogas, com coordenação das Nações Unidas, a partir de 1946⁷⁶.

O consumo de drogas ilícitas em Portugal sempre foi ilegal e, até há pouco tempo, considerado um crime, punível por lei¹⁸. A lei da descriminalização proíbe e penaliza o consumo de drogas, seja ele ocasional ou dependente. Define o regime jurídico aplicável ao consumo de estupefacientes e substâncias psicotrópicas, bem como à protecção sanitária e social das pessoas que consomem tais substâncias sem prescrição médica, mas mantém o tráfico como crime¹⁸. No entanto o consumo e a posse (dentro de determinadas quantidades) deixam de ser crime, já que esta lei vê o toxicodependente como um doente e, tem como objectivo, o tratamento de indivíduos que consomem drogas. São objectivos da lei, a dissuasão dos consumos, a prevenção e redução do uso e abuso de drogas e a protecção sanitária dos consumidores e da comunidade¹⁸. O toxicodependente é um doente que por necessitar ajuda é encaminhado para tratamento e/ou para outros cuidados sócio-sanitários, de forma a promover a saúde e a integração social⁷⁶. Também os consumidores não toxicodependentes são encaminhados para acompanhamento específico por constituírem um grupo de risco. A abordagem junto destes consumidores ocasionais, ou regulares, tem como objectivo principal a dissuasão dos consumos e dos comportamentos de risco, actuando preventivamente numa fase precoce, em que ainda não existe dependência⁴⁶.

O consumo e tráfico de drogas em Portugal têm sofrido algumas variações nos últimos anos (alteração do perfil dos consumidores e dos padrões de consumo; diversidade de oferta de substâncias; a própria percepção social do fenómeno e a respectiva mudança de paradigma)⁴⁶. Em 2007 é apresentado o Relatório Anual de Estatísticas do Instituto da Droga e da Toxicodependência, que descreve a cannabis, como a substância ilícita mais consumida em Portugal. Os resultados do estudo nacional realizado em 2007 na população geral (15 aos 64 anos) mostram que a cannabis, a cocaína e o ecstasy são as substâncias preferencialmente consumidas pelos portugueses, com prevalências de consumo ao longo da vida respectivamente na ordem dos 11,7%, 1,9% e 1,3%. Entre 2001 e 2007, apesar da subida das prevalências de consumo ao longo da vida a nível das várias substâncias ilícitas, verificou-se uma descida generalizada das taxas de continuidade dos consumos⁴⁶.

Comparativamente com os outros países europeus, Portugal continua a situar-se entre os países com as menores prevalências de consumo de drogas, com excepção da heroína. Segundo os estudos nacionais mais recentes em populações escolares, o consumo de drogas que vinha aumentando desde os anos 90 diminuiu pela primeira vez em 2006 sendo de destacar as descidas das prevalências de consumo de cannabis e de ecstasy relativamente a 2002¹⁸. No entanto nos dados de 2000 a 2005 verifica-se uma diminuição do número estimado de consumidores problemáticos de drogas em Portugal, sendo essa diminuição mais acentuada no caso dos consumidores de drogas por via endovenosa⁴⁶. Nos contextos dos consumos problemáticos, é a heroína, muitas vezes associada à cocaína, que surge como a principal droga, como se constata nos estudos e indicadores indirectos relacionados com a procura de tratamento e mortes. A heroína continua a ser a substância mais referida como droga principal dos utentes em tratamento da toxicoddependência, constatando-se nos últimos anos uma maior visibilidade de outras substâncias, nomeadamente a cocaína, a cannabis e o álcool¹⁸.

Consumo VS Tráfico

A visão da toxicoddependência e conseqüentemente as estratégias de intervenção adequadas, sofreram alterações ao longo dos tempos. A partir de 1970, a posse, o consumo e o tráfico de estupefacientes foram considerados crimes, sendo que o objectivo desta lei era o de castigar quem consumisse drogas. Desde então, milhares de pessoas consumidoras de drogas foram punidas com pena de prisão. O que é facto é que a prisão além de não ajudar a tratar essas pessoas ainda favorecia o consumo, uma vez que era difícil implementar o tratamento nas prisões e bem como controlar o tráfico⁴⁶. Anteriormente, aqueles considerados criminosos e sujeitos a pena de prisão, actualmente não são vistos da mesma forma. Foi estabelecida a diferença entre quem depende de drogas e quem não é dependente. O toxicoddependente é um doente e por essa razão necessita de tratamento adequado. O modo como a sociedade encara a problemática da toxicoddependência sofreu mudanças que se reflectem na reformulação das leis⁷⁶.

O Decreto-Lei nº15/93 de 22 de Janeiro, que passou a assinalar um regime criminalizador do consumo de drogas de abuso, surge na sequência da aprovação da Convenção das Nações Unidas de 1988 contra o tráfico ilícito de substâncias estupefacientes psicotrópicos, assinada e ratificada por Portugal em 1991. Este Decreto-Lei prevê pena de prisão ou pena de multa para este acto ilícito no entanto, assiste-se a uma atitude de tolerância por parte dos juizes do ministério público relativamente a estes processos e, por norma, os arguidos são encaminhados para

estruturas de tratamento¹⁸. Este faz parte integrante do Código Penal, vulgarmente denominado de “Lei da Droga” e de acordo com ela, ficam sujeitas a controlo todas as plantas, substâncias e preparações referidas nas convenções relativas a estupefacientes ou substâncias psicotrópicas ratificadas por Portugal e respectivas alterações bem como substâncias incluídas nas tabelas anexas a este diploma. Ele proíbe ainda o tráfico deste tipo de substâncias, sendo punido com pena de prisão “quem sem para tal se encontrar autorizado, cultivar, produzir, fabricar, extrair, preparar, oferecer, puser à venda, vender, distribuir, comprar, ceder ou por qualquer título receber, proporcionar a outrem, transportar, importar, exportar, fizer transitar ou ilicitamente detiver” plantas, substâncias ou preparações que contem da legislação referida⁴⁶. No entanto prevê uma atenuação de pena quando, pela prática de alguns dos factos acima referidos, o indivíduo tiver por finalidade exclusiva conseguir plantas, substâncias ou preparações para uso pessoal (artigo 26º, traficante – consumidor). Com a introdução da Lei n.º 30/2000, de 29 de Novembro, o consumo de estupefacientes é discriminalizado, através de uma proibição administrativa, ou seja, substituindo as penas por sanções de mera ordenação social. Fica, desta forma, revogado o artigo 40º, excepto quanto ao cultivo e, o artigo 41º do Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de Janeiro. Consequentemente, esta nova lei cria os órgãos indispensáveis à institucionalização do novo regime e distribui as competências necessárias pelos serviços e organismos do Estado envolvidos nessa problemática⁴⁶. Descriminalização significa que o consumo de substâncias ilícitas, não é um crime, punível com pena de prisão, sendo que o consumidor de drogas não é encarado como um criminoso não sendo preso pelo acto de consumir, no entanto, é importante ressaltar que o consumo de drogas continua a ser proibido, não passou a ser permitido¹⁸. Sendo o consumo de drogas ilegal, é uma contra-ordenação, punível com as medidas e sanções adequadas ao perfil do consumidor indiciado, como a coima, proibição de se ausentar para o estrangeiro, apreensão de objectos pessoais, trabalho a favor da comunidade, entre outras. O castigo aplicado deixou de ser a pena de prisão, passando a incluir um conjunto de medidas, não repressivas, destinadas sobretudo a dissuadir e encaminhar os consumidores de drogas para o tratamento, reinserção social e abandono do consumo¹⁸. A lei só é aplicável a maiores de 16 anos, sendo que para menores, a lei mantém-se inalterável, isto é, qualquer menor que seja encontrado na posse de droga ou a consumir, continua a ser julgado e considerado como menor em perigo. Esta situação é comunicada ao Tribunal de Menores sendo necessário envolver os pais ou quem os substitui legalmente¹⁸. É importante ressaltar que esta alteração legal refere-se a quem consome e não a quem trafica, uma vez que o tráfico continua a ser considerado crime (46 – IDT, 2013).

As sanções não são aplicadas pelos tribunais, sendo que as situações consideradas como tráfico e cultivo para consumo, são as únicas que continuam a pertencer ao foro judicial/criminal e, como tal, são penalizadas com penas de prisão, aplicadas pelos Tribunais. No entanto, os comportamentos de consumo são considerados ilícitos de "mera ordenação social" e são tratados fora dos tribunais, pelas Comissões para a Dissuasão da Toxicoddependência¹⁸ (CDT). Estas são as entidades competentes para apreciar, decidir e punir o consumo de substâncias ilícitas. Os princípios subjacentes ao novo regime jurídico prendem-se com uma diferente concepção do fenómeno de toxicoddependência, que vai ao encontro de um maior reconhecimento da dignidade humana, passando a encarar o toxicoddependente não como um criminoso, mas sim como um doente. Daí a conseqüente, responsabilização do Estado em termos de realização do direito constitucional à saúde¹⁸.

Em suma, em Portugal o tráfico é proibido e o consumo discriminalizado, apesar de não liberalizado. No entanto, existe uma legislação muito importante do ponto de vista médico-legal, onde o consumo pode levar a infracções condenáveis e puníveis por lei.

Capítulo V

Conclusões

1. Conclusões

Nos capítulos anteriores foram apresentados dados relativos ao consumo de drogas de abuso, num contexto histórico e actual, demonstrando que ao longo do tempo as drogas foram sofrendo algumas alterações quer na forma de apresentação e comercialização, quer na forma de consumo. No entanto, verifica-se que o seu uso se dá de uma forma mais ou menos cíclica, sendo que cada época teve a sua respectiva “droga da moda”.

Para a compreensão dos seus efeitos é fundamental perceber os seus mecanismos de acção. Dependendo da forma de actuação ao nível do SNC, são classificadas em depressoras ou estimulantes.

Uma vez consumidas, as drogas são absorvidas, metabolizadas e distribuídas pelo organismo e posteriormente eliminadas. Desta forma a sua detecção é passível de ser realizada em quase todo o material biológico. A pesquisa de amostras alternativas, em toxicologia forense, é uma constante já que em determinadas situações umas amostras demonstram ser mais vantajosas que outras. A sua escolha passa obrigatoriamente pela compreensão das vantagens e desvantagens que cada matriz biológica apresenta. Das amostras biológicas descritas, é o cabelo que apresenta a maior janela de detecção, podendo detectar um consumo de apenas 25 a 35mg de cocaína administrada por via endovenosa após 2 a 6 meses. No entanto e, apesar de a maioria das drogas poderem ser detectada através da análise do cabelo, ainda não foi estabelecida uma correlação entre a concentração da droga e a dose consumida, devido principalmente às variabilidades interpessoais e à contaminação ambiental a que esta amostra está sujeita. Apesar disso, esta amostra oferece um histórico mais completo do consumo de drogas, tendo em conta o seu comprimento, que pode ir até anos atrás. Além disso, a sua colheita não é invasiva, dificilmente é adulterada, não necessita de cuidados especiais de conservação e apresenta um baixo risco de transmissão potencial de doenças por manipulação. No entanto, esta é uma técnica que não permite detectar a quantidade de droga consumida, e o seu consumo recente, sendo necessário esperar cerca de 7 dias. Além disso, se o consumo for muito esporádico, 2 a 3 vezes por semana, existe a possibilidade de a análise apresentar um resultado negativo. Apesar de se tratar de uma amostra biológica muito eficaz na detecção de cocaína e opiáceos, o mesmo não acontece com os canabinóides. Neste caso a urina é mais vantajosa, devido essencialmente ao metabolismo peculiar dos canabinóides. Isto porque o THC é retido nos tecidos ricos em gordura, por um período de tempo relativamente longo, pelo que a excreção deste composto através

da urina se prolonga mais do que com qualquer outra droga de abuso. Além disso a taxa de incorporação do THC no cabelo é muito baixa pelo que este apresenta quantidades baixas de THC, o que torna os testes presuntivos e de confirmação extremamente difíceis, quando comparado com a pesquisa das restantes drogas.

A urina continua a ser a matriz biológica mais amplamente utilizada para a pesquisa de drogas de abuso, existindo inúmeros testes presuntivos rápidos para o efeito. No entanto apresenta uma janela de detecção relativamente curta, já que a maioria das drogas é eliminada por completo através da urina ao fim de 48 horas pelo que se o consumo tiver sido realizado 2 a 3 dias antes, o resultado poderá ser negativo. Por outro lado o álcool é totalmente eliminado ao final de algumas horas. Além disso, é uma amostra facilmente adulterada e a sua colheita considerada como invasão de privacidade caso se tente assegurar a sua veracidade, por outro lado é uma amostra que deve ser manuseada com cuidado por apresentar risco biológico. No entanto e ao contrário do que acontece com o cabelo, relativamente aos canabinóides, a urina revela-se uma matriz biológica bastante fidedigna. A urina oferece ainda dados quantitativos, o que não é possível através da análise do cabelo. No entanto não consegue distinguir o consumidor ocasional do crónico.

A saliva por sua vez, aparece como uma matriz biológica alternativa uma vez que é facilmente acessível, pouco invasiva, não necessitando de pessoal especializado para a sua colheita. Apesar de apresentar uma boa correlação entre as concentrações de drogas detectadas na saliva e as detectadas no sangue na sua forma livre, a saliva apresenta um período de detecção mais curto que a urina (12 a 24h). Por esta razão a saliva constitui uma amostra biológica muito útil para a detecção do consumo recente por existir uma estreita relação entre o desaparecimento das substâncias e a duração dos seus efeitos, assim como no sangue. Desta forma é possível que a detecção das drogas se faça na saliva e sangue e não na urina, caso o consumo seja recente e o contrário caso o consumo tenha ocorrido à mais tempo. Por possuírem uma relação estreita, a saliva e o sangue apresentam tempos de detecção muito semelhantes pelo que alguns autores referem a sua utilização como alternativa ao sangue. Estudos demonstram inclusivamente, que a concentração de drogas na saliva é superior à encontrada no sangue, no entanto isto pode ser explicado por contaminação da cavidade oral, por inalação do fumo, ingestão, entre outros, o que condiciona uma maior concentração.

O sangue é considerado a melhor matriz biológica para correlacionar a concentração de drogas e os seus efeitos. Permite ainda a detecção de drogas logo após o seu consumo, mesmo antes da sua metabolização.

Em suma, todas as matrizes biológicas apresentam vantagens e desvantagens e a sua escolha dependerá do objetivo final. No entanto é possível estabelecer que o cabelo é a melhor matriz biológica para quando se pretende um historial do consumo de drogas, excepto para os canabinóides, cuja a amostra biológica ideal é a urina. Por outro lado o sangue apresenta-se como a solução mais viável caso se pretenda determinar o consumo de drogas imediato. A saliva por apresentar grandes concentrações de droga, por ser de colheita pouco invasiva, constitui também uma matriz biológica vantajosa.

Neste sentido, a utilização de algumas matrizes, como saliva e cabelo, tem vindo a crescer, no entanto é necessário que os resultados obtidos demonstrem exactidão, precisão e que sejam de fácil interpretação.

Os métodos analíticos mais utilizados para a determinação e quantificação de drogas em indivíduos e seus fluidos e tecidos biológicos são os métodos cromatográficos como HPLC, GC e MS. Estes constituem os testes de confirmação e são realizados após um resultado positivo por parte dos testes presuntivos. A necessidade do seu uso relaciona-se com a baixa especificidade e a alta reatividade cruzada que os testes presuntivos oferecem, podendo levar a uma alta taxa de falsos positivos. No entanto, por serem rápidos e de baixo custo, constituem a linha da frente na deteção de drogas.

Existem atualmente vários métodos analíticos para a deteção de drogas apresentando cada uma delas vantagens e desvantagens. A GC apresenta um elevado poder de resolução e grande sensibilidade, sendo facilmente conjugada com espectómetros de massa. No entanto, necessita que a amostra seja volátil ou térmicamente estável. A HPLC possibilita análises e separações de uma ampla gama de compostos com alta eficiência. Já a MS é utilizada para o estudo de massa de átomos, moléculas ou fragmentos de moléculas, isto é, um método de identificação dos diferentes átomos que constituem a substância. Está frequentemente associado a outra técnica como GC ou HPLC. Entretanto, o método que apresenta mais vantagens adicionais é a HPLC, já que existem duas fases cromatográficas de interacção selectiva com as moléculas da amostra e o GC apenas uma fase e maior variedade de possíveis mecanismos de separação. A HPLC acoplada ao MS é actualmente 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.

A revisão destes dados, com recurso à bibliografia disponível sobre estas matérias nas várias áreas implicadas, põe em evidência a importância da Química Forense no

controlo do uso ilegal ou abusivo das drogas visando a proteção do indivíduo e da sociedade.

Em Portugal, através dos dados fornecidos pelo Instituto Nacional da Toxicoddependência, verifica-se que com a entrada em vigor, em 2001, do actual regime de descriminalização através da lei nº30/2000, que vem regulamentar o consumo e a posse para consumo de substâncias ilícitas, verificou-se que não ocorreu um aumento do consumo de drogas. No entanto, e porque o toxicoddependente passou a ser visto como um doente assiste-se a uma maior dissuasão e encaminhamento dos toxicoddependentes para tratamento tendo como consequência a reinserção social e o abandono das drogas de abuso.

Capítulo VI

Referências Bibliográficas

1. Referências Bibliográficas

- 1 – Bell, S., Drugs, Poisons and Chemistry. Essentials of Forensic Chemistry. 1st Edition. New York: Facts on File Science Library, 2009;
- 2 - Sullivan, D.; Chemistry Explained foundations and applications [Consultado em 2 de Março, 2013] Disponível em: <http://www.chemistryexplained.com/Fe-Ge/Forensic-Chemistry.html>
- 3 – Jhll, M., Investigating Chemistry: A Forensic Science Perspective. 3rd Edition. New York: W.H. Freeman and Company, 2007;
- 4 – Bell, S., Forensic Chemistry. 1st Edition, New Jersey: Pearson Prentice Hall, 2006;
- 5 –Alberti, C. [Consultado em 2 de Março, 2013] Disponível em: <http://fnquimica.forum-livre.com/t59-a-quimica-forense>
- 6 – Maisto, S., Galizio, M., Connors, G., Drug Use and Abuse. 1st Edition. Belmont: Wadsworth Cengage Learning, 2011;
- 7 – Kupferschmidt, G., Forcon Forensic Consulting, 2004, [Consultado em 2 de Março, 2013] Disponível em: <http://www.forcon.ca/index.html>
- 8- Noronha, C., [Consultado em 2 de Março 2013], Disponível em: <http://cforenses.webnode.pt/news/servi%C3%A7o%20de%20toxicologia%20forense%20em%20portugal/>
- 9- Goodman, J., Lovejoy, P., Sherratt, A., Consuming Habits Drugs in History and Anthropology. 2nd Edition. New York: Routledge, 2005.
- 10 – Lyman, M., Drugs In Society: Causes, Concepts, And Control. 6th Edition. Burlington: Anderson publishing, 2011;
- 11- Nunes, L., Jóluskin, G., O Uso de Drogas Breve Análise Histórica e Social, Revista da Faculdade de Ciências Humanas e Sociais, Porto, 2007 (230-237)
- 12- Poiares, C., Contribuição para uma Análise Histórica da Droga. Revista Toxicodependências, 5(1), (3-12), 1999;
- 13 – Gottlieb, A., Peyote and Other Psychoactive Cacti. Berkley: Ronin Publishing 1997;

- 14- Seibel, S., Mesquita, F., Consumo de drogas: Desafios e Perspectivas. 1ª Edição. Editora Hucitec, 2000;
- 15 – Sansoy, P., Drug Addiction: Ethical Eye. 1st Edition. Council of Europe, 2005;
- 16 – Rangel, R., Noções Gerais Sobre Outras Ciências Forenses: Toxicologia Forense. FMUP, 2004;
- 17 – Cerqueira, S., Bem-Estar Subjectivo e Actividade Física Adaptada Numa População Reclusa. Dissertação apresentada à faculdade de desporto da Universidade do Porto com vista á obtenção do grau de Mestre em Ciência do Desporto, 2010;
- 18 – Costa, N., Prevalência do Consumo de Drogas de Abuso nos Casos Mortais Autopsiados na delegação do centro no instituto nacional de medicina legal e no gabinete medico legal da figueira da foz entre 1990 e 2007. Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina Legal e Ciências Forenses apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, 2010;
- 19 – Pina, A.; Toxicodependencias: Alguns Conceitos Técnicos Importantes sobre drogas, Portal da Saúde. [Consultado em 6 de Abril, 2013] Disponível em: <http://www.saudepublica.web.pt/05-promocoesaude/055-toxicodependencia/Dependencias/Conceitos.htm>
- 20 – Calabuig, G., Medicina Legal y Toxicologia. 6ª Edição. Barcelona: Masson, 2004;
- 21 – Gonçalves, A., Álcool, Tabaco e Outras Drogas: Concepções de Professores e Alunos do Ensino Básico e Secundário e Análise de Programas e Manuais Escolares. Dissertação de candidatura ao grau de Doutor em Estudos da Criança – Saúde Infantil pela Universidade do Minho, 2008;
- 22 – Martins, F., Bioquímica dos Neurotransmissores. [Consultado em 20 de Abril, 2013] Disponível em: <http://neuromed91.blogspot.pt/2010/07/alcool-drug.html>
- 23 – Roach, J., National Geographic News. 2005 [Consultado em 20 de Abril, 2013] Disponível em:

http://news.nationalgeographic.com/news/2005/07/0718_050718_ancientbeer.html

24 – Carey, F., Química Orgânica. 6ª Edição. Madrid: McGraw-Hill, 2008;

25 - Berman, M.O., Shagrin, B., Evert D.L., Epstein C., Impairments of Brain and Behavior in The Neurological Effects of Alcohol. Alcohol Health & Research World. Vol. 21, no. n1.,1997;

26 – Valenzuela, F., Alcohol and Neurotransmitter Interactions, in Alcohol and Neurotransmitter Interactions. Alcohol Health & Research World.Vol. 21, No. 2, 1997;

27 – Leite, A., Araújo, A., Milhomem, B., Silva, C., Carreiro, F., Chaves, M., Alcoolismo, Faculdade de Farmácia, departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas. [Consultado em 2 de Maio, 2013] Disponível em: <http://www.geocities.ws/farmaserver/toxicologia/alcoolismo.pdf>

28 – Mehling, R., Triggle, D., Hallucinogens, Drugs: The Straight Facts. 1st Edition. New York: Infobase Publishing, 2003;

29 – Glennon, R., Classical drugs: An Introductory Overview. 1st Edition. Rockville: National Institute on Drug Abuse, 1994;

30 – Queriroz, E., Canabinóides. [Consultado em 4 de Maio, 2013] Disponível em: http://www.psicologia.pt/instrumentos/drogas/ver_ficha.php?cod=canabinoides

31 – Honório, K., Silva, A., Aspectos Terapêuticos de Compostos da Planta. Quimica nova Vol. 29 No. 2 (318-325), 2006;

32 – Messias, D., Lanaro, R., Cazenave, S., Costa, J., Análise Forense: Pesquisa de Drogas Vegetais Interferentes de Testes Colorimétricos para Identificação dos Canabinóides da Maconha. Química Nova, Vol 35, No 10 (2040 – 2043), 2012;

33- Di Marzo, V., Cannabinoids, Neuroscience Intelligence Unit. 1st Edition. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2004;

- 34 – Soubhia, P., Período de Detecção de Canabinóides Urinários por Imunofluorescência Polarizada em População Usuária de Cannabis. Dissertação apresentada à faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo com vista á obtenção do grau de Mestre em Toxicologia e Análises Toxicológicas, 1999;
- 35 – Sharma, P., Murthy, P., Bharath, S., Chemistry, Metabolism and Toxicology of Cannabis: Clinical Implications. Iranian J Psychiatry (7:4) 2012;
- 36 – LeVert, S., The Facts About Heroin. 1st Edition. New York: Marshall Cavendish Corporation, 2006;
- 37 – Pais, T., Drug profiling: O Caso da Heroína. Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Quimica Forense apresentada à Universidade de Coimbra, 2011;
- 38 – Lima, T., Oliveira, F., Ribeiro, F., Morfina. Trabalho realizado no âmbito da disciplina de Toxicologia Mecanística no ano lectivo 2007/08 do Curso de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto. 2008 [Consultado em 7 de Maio, 2013] Disponível em: http://www.ff.up.pt/toxicologia/monografias/ano0708/g15_morfina/index.htm
- 39 – Macedo, M., Avaliação Farmacocinética do Complexo de Inclusão Sufentanil-2-hidroxiopropil- β Ciclodextrina. Dissertação apresentada com vista à obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade de São Francisco, 2012;
- 40 – Diehl, A., Cordeiro, D, Laranjeira, R., Tratamentos Farmacológicos para a Dependência Química. Da evidência Científica à Prática Clínica. 1^a Edição. Artmed, 2010;
- 41 – Brunton, L., Chabner, B., Knollman, B., As Bases Framacológicas da Terapêutico de Goodman and Gilman. 12^a Edição. Sãp Paulo: McGraw-Hill, 2012;
- 42 – Kar, A., Medicinal Chemistry. 3rd Edition. New Dehli: New age International, 2005;
- 43 – Doweiko, H., Concepts of Chemical Dependency. 2nd Edition. Belmonte: Brooks/Cole, 2012;
- 44 - Zedeck, B., Zedeck, M., Forensic Pharmacology. 1st Edition. New York; Infobase Publishing, 2007

- 45 – Botelho, E., Desenvolvimento de uma Nova Metodologia Analítica para a Identificação e Quantificação de Truxilina em Amostras de Cocaína Baseada em Cromatografia Líquida de Alta Eficiência Acoplada à Espectrometria de Massas. Dissertação apresentada com vista à obtenção ao grau de Mestre em Química pela Universidade de Brasília, 2011;
- 46 – Instituto da Droga e Toxicodependência. [Consultado em 10 de Maio, 2013] Disponível em: <http://www.idt.pt/PT/Paginas/HomePage.aspx>
- 47 – Marco, J.; Não é Problema Meu: Aproximações Sobre o Tráfico de Drogas em Vitória. Dissertação apresentada com vista à obtenção de grau de Bacharel em Ciências Sociais pela Universidade Federal de Espírito Santo, 2010;
- 48 – Clínica de recuperação, grupo Internação [Consultado em 27 de Maio, 2013] Disponível em: <http://www.grupointernacao.com.br/tratamento-cocaina.php>
- 49 – Vida sem Drogas. [Consultado em 28 de Maio, 2013] Disponível em: <http://vidasemdrogas.cla08.net/2009/04/males-da-cocaina/>
- 50 – Bystrowska, B., Adamczyk, P., Moniczewski, A., Zaniewska, M., Fuxe, K., Filip, M., LC/MS/MS Evaluation of Cocaine and Its Metabolites in a Different Brain Areas, Peripheral Organs and Plasma in Cocaine Self-Administering Rats. *Pharmacol Rep.*;64(6) (1337-49), 2012;
- 51 – Almeida, F., Determinação de Tramadol e Amitriptilina em Saliva por LC-MS, Sua Aplicação em Amostras de Condutores no Âmbito de um Projecto de Investigação Europeu. Dissertação apresentada com vista à obtenção do grau de Mestre em Medicina Legal e Ciências Forenses, da Universidade de Coimbra, 2009;
- 52 – Mali, N., Karpe, M., Kadam, V., A Review on Biological Matrices and Analytical Methods Used for Determination of Drug Abuse. *Journal of Applied Pharmaceutical Science* 01 (06) (58 – 65), 2011;
- 53 – Gjerde, H., Oiestad, E., Christophersen, A., Using Biological Samples Epidemiological Research on Drugs of Abuse. *Norsk Epidemiologi*, 21 (1) (5-14), 2011;
- 54 - Drummer, O., Review: Pharmacokinetics of Illicit Drugs in Oral Fluid, *Forensic Science International* 150 (133-142), 2005;

- 55 – Rangel, R., Toxicologia Forense. Noções Gerais Sobre Outras Ciências Forenses. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto - Medicina Legal. 1-19, 2004;
- 56 – Boehl, P., A Utilização de Imunoensaios na Detecção de Substâncias Psicoactivas. Dissertação apresentada com vista á obtenção do título de Farmaceutica pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2011;
- 57 – Wong, R., Tse, H., Drugs of Abuse Body Fluid Testing. 1st Edition. New Jersey: Humana Press, 2005;
- 58 – DuPont, R., Baumgartner, W., Drug Testing by Urine and Hair Analysis: c
Complementary Features and Scientific Issues, Forensic science international. No70 (63-76), 1994;
- 59 – Rouen, D., Dolen, K., Kimber, J., A Review of Drug Detection Testing and an Examination of Urine, Hair, Saliva and Sweat, Technical Report No. 120, National Drug, 2001;
- 60 – Kidwell, D., Holland, J., Athanaselis, S., Testing for Drugs of Abuse in Saliva and Sweat. J Chrom B. 713: (111-35) 1998;
- 61 – Drummer, O., Drug Testing in Oral Fluid. Clin Biochem Rev. 2A(3) (147-59) 2006;
- 62 - Bulcao, R., et al. Designer Drugs: Aspectos Analíticos e Biológicos. *Quím. Nova* vol.35, n.1 (149-158), 2012;
- 63 – Pragst, F., Balikova, M., State of the Art in Hair Analysis for Detection of Drug and Alcohol Abuse, Clin Chim Acta. Aug; 370 (1-2): (17-49), 2006;
- 64 – Nakahara, Y., Hair Analysis for Abused and Therapeutic Drugs. J Chromatogr B Biomed Sci Appl. Oct 15;733(1-2) (161-80) 1999;
- 65 – Society of Hair Testing. [Consultado em 26 de Maio, 2013] Disponível em: <http://www.soht.org/>
- 66 – Verstraete, A., Detection Times of Drugs of Abuse in Blood, Urine, and Oral Fluid. Ther Drug Monit. Apr; 26(2): (200-5), 2004;

- 67 - Wilkins, D., Valdez, A., Nagasawa, P., Gygi, S., Rollins, D., Incorporation of Drugs for the Treatment of Substance Abuse into Pigmented and Nonpigmented Hair. *Journal of Pharmaceutical Sciences* Vol 87 No 4, 1998;
- 68 – Mieczkowski, T., The Use of Hair Analysis for the Detection of Drugs: An Overview. *J. Clin. Forensic Med*, V3 (59-71) 1996;
- 69 - Offidani, C., Rossi, S., Chiarotti, M., Drug Distribution in the Head, Axillary and Pubic Hair of Chronic Addicts. *Forensic Science International*, Volume 63, Issues 1–3, (105–108), 1993;
- 70 – Peters, F., e Maurer H., Bioanalytical Method Validation and its Implications for Forensic and Clinical Toxicology – A Review. *Accredit Qual Assur.*; 7: (441-49), 2002;
- 71 – Magalhães, E., Desenvolvimento de Métodos para Quantificação de Drogas em Matrizes de Interesse Forense. Dissertação apresentada com vista à obtenção do grau de Doutor em Ciências – Química pela Universidade Federal de Minas Gerais, 2012;
- 72 – Gonçalves, A., Desenvolvimento e Validação de Métodos Analíticos para Pesquisa de 2-feniletilaminas em Fluidos Biológicos. Dissertação apresentada com vista à obtenção do grau de Mestre em Química pela Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa, 2011;
- 73 - Hand, C., Baldwin, D., Clarke's Analytical Forensic Toxicology. 3rd Edition. London: Pharmaceutical Press, 2008;
- 74 – Oliveira, L., Análise do Teor de Cocaína em Amostras Apreendidas pela Polícia Utilizando-se a Técnica de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência com Detector UV-Vis. *Eclética Química*. Vol 34, Nº3, (77-83), 2009;
- 75 – Skoog, A., Holler, F., Nieman, T., Princípios de Análise Instrumental. 5ª Edição. Porto Alegre: Bookman, 2002;
- 76 – Dias, L., As Drogas em Portugal. O Fenómeno dos Factos Jurídico Políticos de 1970 a 2004, 2004. Dissertação apresentada com vista á obtenção do título de Mestre em Toxicodependências e Patologias Psicossociais, pelo Instituto Superior Miguel Torga.