

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA**

KHYLMARA LUHANNY FERNANDES

**IDENTIFICAÇÃO DE DROGAS ILICITAS EM FIOS DE CABELO ATRAVÉS
DA TÉCNICA MALDI: UMA REVISÃO NA LITERATURA**

JOÃO PESSOA - PB

ABRIL, 2024

KHYLMARA LUHANNY FERNANDES

**IDENTIFICAÇÃO DE DROGAS ILICITAS EM FIOS DE CABELO ATRAVÉS
DA TÉCNICA DE MALDI: UMA REVISÃO NA LITERATURA**

Monografia apresentada ao Curso de Graduação em Farmácia, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal da Paraíba, como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Dr. Sócrates Gólzio dos Santos

JOÃO PESSOA-PB

ABRIL, 2024

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

FERKLi Fernandes, Khylmara Luhanny.

Identificação de drogas ilícitas em fios de cabelo
através da técnica MALDI : uma revisão na literatura /
Khylmara Luhanny Fernandes. - João Pessoa, 2024.
51 f. : il.

Orientação: Sócrates Golzio dos Santos.
TCC (Graduação) - UFPB/CCS.

1. Drogas ilícitas. 2. Detecção. 3. MALDI. 4. Fios
de cabelo. I. Santos, Sócrates Golzio dos. II. Título.

UFPB/CCS

CDU 615.32

KHYLMARA LUHANNY FERNANDES

**IDENTIFICAÇÃO DE DROGAS ILICITAS EM FIOS DE CABELO ATRAVÉS
DA TÉCNICA DE MALDI: UMA REVISÃO NA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Coordenação do Curso de
Graduação em Farmácia, do Centro de
Ciências da Saúde, da Universidade
Federal da Paraíba, como parte dos
requisitos para obtenção do grau de
Bacharel em Farmácia.

Aprovado em 16 de abril de 2024

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente
 **SOCRATES GOLZIO DOS SANTOS**
Data: 13/05/2024 08:07:05-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Sócrates Golzio dos Santos
Departamento de Ciências Farmacêuticas/CCS – UFPB
Orientador

Documento assinado digitalmente
 **ELOIZA HELENA CAMPANA**
Data: 13/05/2024 21:18:33-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dra. Eloiza Helena Campana
Departamento de Ciências Farmacêuticas/CCS – UFPB
Examinadora

Documento assinado digitalmente
 **HEMERSON IURY FERREIRA MAGALHAES**
Data: 13/05/2024 10:04:40-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Hemerson Iury Ferreira Magalhães
Departamento de Ciências Farmacêuticas/CCS – UFPB
Examinador

Dedico esse Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) primeiramente a Deus, a minha família, aos meus amigos e as pessoas que estiveram ao meu lado ao longo dessa jornada torcendo por mim para realização desse sonho, que é a conclusão da faculdade de Farmácia.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, que me fortaleceu ao longo da minha jornada acadêmica, quando muitas pedras surgiam no caminho Ele iluminada e mostrava um novo caminho a percorrer. Também agradeço a intercessão de Nossa Senhora, que junto ao seu filho ajudou a realização da minha aprovação na graduação que queria, farmácia.

Agradeço aos meus pais, David e Lourdes, e ao meu irmão, Rafael, que me apoiaram incondicionalmente para conseguir concluir mais essa etapa, sendo meu suporte quando precisava de conselho, ajuda ou sendo meu intercessor. Também agradeço aos meus tios (as), primos (as) e padrinhos, que sempre se preocuparam com meu bem-estar, torceram e me ajudaram a realizar esse sonho. E ao meu avô Antônio, que irá poder ver de perto eu concluir mais essa etapa na minha vida.

Agradeço as minhas avós Rita e Raimunda, e ao meu avô Ventura, que infelizmente não estão presentes fisicamente comigo, mais tenho certeza de que estão no céu vibrando de alegria por cada conquista minha e vendo eu realizar meus sonhos.

Agradeço aos professores que compartilharam tantos ensinamentos e experiência ao longo da minha graduação e, através disso contribuíram para a futura profissional que serei. Em especial, agradeço ao meu orientador Prof. Dr. Sócrates Golzio por toda paciência e aprendizados durante a disciplina de Toxicologia e projeto de pesquisa.

Agradeço aqueles que conheci ao longo dessa jornada na UFPB, que mesmo em meio a correria, com eles o caminho se tornou mais leve e fácil, pois compartilhamos alegrias, angústias, dúvidas e ensinamentos.

Por fim, agradeço aos meus amigos de João Pessoa e do Uiraúna, que sempre estiveram ao meu lado, se desesperaram junto comigo, como também torcendo todas as minhas conquistas.

“Nada é pequeno se feito com amor.”

Santa Terezinha do Menino Jesus

RESUMO

As drogas ilícitas como os opiáceos, maconha, cocaína, anfetaminas e *ecstasy* são substâncias não legalizadas, que possuem propriedades de alterar o Sistema Nervoso Central (SNC), que podem ser detectadas em amostras biológicas após o consumo. O sangue e a urina são os materiais biológicos que comumente são utilizados para identificação do consumo das substâncias, porém apresentam uma curta janela de detecção. Outra matriz são as fibras capilares, na qual apresentam uma grande janela de detecção e permite a obtenção do histórico relacionado ao uso de substâncias ilícitas. Os métodos convencionais mais utilizados para análises em fibras capilares são a Cromatografia Gasosa (CG) e Cromatografia líquida (CL), entretanto, há técnicas que possibilitam a obtenção dos resultados de modo mais rápido e simples quando comparado as essas técnicas, como é o caso do Ionização por dessorção a laser assistido por matriz (MALDI). Essa técnica é responsável por dessorção e ionização da molécula, para posteriormente identificar o íon formado e, pode ser acoplado a diferentes tipos de analisadores e detectores. Nessa revisão foram utilizadas três bases de dados, sendo elas a PUBMED, WILEY e SCIENCE DIRECT para busca dos artigos. O objetivo desse trabalho é apresentar o MALDI como uma nova técnica promissora para identificação de drogas ilícitas em fios capilares, que uma vez comparado com os métodos convencionais já utilizados na prática clínica, apresentam melhor sensibilidade na identificação das substâncias, reduzem o tempo para obter os resultados e a preparação da amostra que será analisada é mais simples.

Palavras – chaves: drogas ilícitas; detecção; MALDI; fios de cabelo;

ABSTRACT

Illicit drugs such as opiates, marijuana, cocaine, amphetamines and ecstasy are non-legalized substances that have properties that alter the Central Nervous System (CNS), which can be detected in biological samples after consumption. Blood and urine are biological materials that are commonly used to identify the consumption of substances, but they have a short detection window. Another matrix is hair fibers, which have a large detection window and allow obtaining history related to the use of illicit substances. The most commonly used conventional methods for analyzing hair fibers are Gas Chromatography (GC) and Liquid Chromatography (LC), however, there are techniques that make it possible to obtain results in a faster and simpler way when compared to these techniques, as is the case Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization (MALDI). This technique is responsible for desorption and ionization of the molecule, to later identify the ion formed and can be coupled to different types of analyzers and detectors. In this review, three databases were used, namely PUBMED, WILEY and SCIENCE DIRECT to search for articles. The objective of this work is to present MALDI as a promising new technique for identifying illicit drugs in hair strands, which, when compared with conventional methods already used in clinical practice, present better sensitivity in identifying substances, reducing the time to obtain results. results and preparation of the sample to be analyzed is simpler.

Keywords: illicit drugs; detection; MALDI; strands of hair;

LISTAS DE FLUXOGRAMA, FIGURAS, IMAGENS E ESQUEMA

Fluxograma

Fluxograma 1: Fases do estudo	37
--	----

Figuras

Figura 1: Estrutura química da heroína	22
Figura 2: Estrutura química da Δ^9 -tetrahydrocannabinol	24
Figura 3: Estrutura química da cocaína	26
Figura 4: Estrutura química do LSD	27
Figura 5: Estrutura química da anfetamina	28
Figura 6: Estrutura química da <i>ecstasy</i>	29

Imagens

Imagem 1: <i>Papaver somniferum</i>	21
Imagem 2: <i>Cannabis sativa</i>	23
Imagem 3: <i>Erythroxylon coca</i>	25
Imagem 4: Estrutura da fibra capilar	31

Tabelas

Tabela 1: Classificação das drogas ilícitas	18
Tabela 2: Resultados obtidos na busca utilizando a metodologia	39
Tabela 3: Informações dos artigos obtidos na pesquisa utilizando a metodologia	39/40
Tabela 4: Pré-tratamento da matriz capilar	43

Tabela 5: Técnicas de MALDI relatadas nos artigos obtidos	44
--	----

Esquema

Esquema 1: Funcionamento do MALDI	35
--	----

LISTA DE ABREVIACES E SIGLAS

5-HT – Serotonina

ACN – Acetonitrila

CG – Cromatografia gasosa

CHCA – cido α -ciano-4- hidroxicinâmico

DA – Dopamina

DCF – Crime facilitado por drogas

EM – Espectro de Massas

FC – Frequência cardíaca

FR – Frequência respiratória

FTICR – Ressonância cíclotron de ions com transformada de Fourier

GAMA – cido gama-butirico

GLU – Glutamato

IE – Ionização por elétrons

IES – Ionização por eletrospray

IMS – Imagem por espectrometria de massas

LC – Cromatografia Líquida

LOD – Limite tico de detecção

LOQ – Limite tico de quantificação

LSD – cido lisérgico

MA – Metanfetamina

MALDI – Ionização a laser assistido por matriz

MDMA – 3-4-metilenodioximetanfetamina

MeOH – Metanol

NE – Norepinefrina

NPS – Novas drogas psicoativas

PA – Pressão arterial

PUBMED – Biblioteca Nacional de Medicina

QqQLIT – Armadilha de íons linear triplo quadrupolo híbrida

SDS – Dodecilsulfato de sódio

SNC – Sistema Nervoso Central

SPA – Substâncias psicoativas

SRM – Monitoramento de reação selecionada

SUS – Sistema Único de Saúde

T – Temperatura

TDAH – Transtorno do déficit de atenção

TFA – Ácido trifluoroacético

THC ou Δ^9 -THC – Δ^9 -tetrahydrocannabinol

TOF – Tempo de voo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	REFERENCIAL TEÓRICO	18
2.1	DROGAS ILÍCITAS	18
2.1.1	Opioides	20
2.1.2	Maconha	23
2.1.3	Cocaína.....	24
2.1.4	LSD	27
2.1.5	Anfetaminas.....	28
2.1.6	<i>Ecstasy</i> ou MDMA.....	29
2.2	FIBRA CAPILAR.....	30
2.3	TÉCNICAS DE ANÁLISES DE DROGAS.....	33
2.4	TÉCNICA DE ANÁLISE POR MALDI-TOF	34
3	OBJETIVOS	36
3.1	OBJETIVO GERAL	36
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	36
4	METODOLOGIA	37
5	RESULTADOS	39
6	DISCUSSÃO.....	41
7	CONCLUSÃO	47
	REFERÊNCIAS	48

1 INTRODUÇÃO

A toxicologia compreende o estudo dos efeitos adversos produzidos por substâncias químicas em um organismo vivo e a probabilidade de sua ocorrência (Klaassen, 2012). Dentre as substâncias, destacam-se as drogas ilícitas, que na última década teve aumento no consumo de 23 %. No mundo cerca de 284 milhões de pessoas utilizaram drogas no ano de 2020 e, estavam na faixa etária de 15 a 64 anos (UNODC, 2022).

Segundo dados do III Levantamento Nacional sobre o uso de drogas ilícitas pela população brasileira, as drogas mais prevalentes no país são a maconha (~ 8 %), seguido da cocaína (~ 3 %), solventes (~ 3 %) e crack (~ 1 %). Em relação ao gênero, o masculino apresenta prevalência de 15 %, em relação ao feminino de 5,2 %. O predomínio do consumo é na faixa etária entre os 18 a 34 anos, com predomínio de 40,9 %. Já em relação a escolaridade, pessoas com ensino superior completo ou mais acabam consumindo mais drogas, com prevalência de 16,6 % (Bastos, *et al*, 2017).

No Brasil, em 2021, foi registrado o atendimento de 400,3 mil pessoas apresentando transtornos mentais e comportamentais, no Sistema Único de Saúde (SUS), isso decorrente do uso de drogas ilícitas e álcool, demonstrando, portanto, um aumento de 12,4 % em relação ao ano de 2020. Dentre as drogas que favoreceram tais consequências, destacam-se a cocaína e o tabaco, porém também são inclusos os opiáceos, canabíoides, sedativos, hipnóticos, alucinógenos, solventes voláteis e estimulantes (SAPS, 2022).

As drogas ilícitas com atividade psicoativas são substâncias químicas capazes de causar alterações nos processos cognitivos e mentais dos indivíduos após sua administração e, não são inclusas na legislação, porém pode ter seu uso associado a mecanismos individuais de aliviar o estresse e a ansiedade (Machado, 2015; Silva, 2021). Atualmente, há o surgimento de novas drogas psicoativas (NPS), que geralmente são utilizadas para uso recreativos e não apresentam mecanismos farmacocinético, farmacodinâmico e toxicológico totalmente compreendido, contribuindo assim para o desenvolvimento de intoxicações e morte dos usuários (Simão, 2022; Corkery, 2020).

Para a identificação do uso de drogas ilícitas, é necessário a realização de testes toxicológicos em diferentes matrizes biológicas, como os fluidos corporais e amostras de queratina (Gomes, 2021). Os fluidos biológicos, como o sangue e a saliva, apresentam uma curta janela de detecção, ou seja, a identificação das substâncias só é possível no período de horas após o consumo, assim como varia conforme a substância utilizada. Outro fluido que pode ser utilizado e apresenta uma curta janela de detecção é a urina, com a identificação de

substâncias variando em 2 a 7 dias em caso de usos eventuais e frequentes. Por outro lado, a fibra capilar apresenta uma janela de detecção longa, variando majoritariamente de 1 a 6 meses. Uma das finalidades dos testes toxicológicos é identificar o consumo de drogas em pessoas no ambiente de trabalho, atletas, usuários recreativos e acompanhar usuários em fase de recuperação (De Sousa, 2019).

A matriz biológica mais comumente utilizada na triagem é a urina, devido a facilidade de obtenção, pois o procedimento de coleta não é invasivo e por ser a principal via de eliminação dos compostos. Como amostra, é possível detectar a droga na forma inalterada e os seus metabolitos, ou seja, os xenobióticos que passaram pelo processo de biotransformação. Os produtos biotransformados sofrem excreção urinária mais rápida que os fármacos, devido a hidrossolubilidade e facilidade de excreção. O período de detecção de drogas presentes na urina permite a detecção de drogas utilizadas recentemente. No entanto, a constituição da urina depende da quantidade de líquido ingerido, perda de líquidos, utilização de hormônios antidiuréticos e pH urinário (Lanaro, 2023; Gomes, 2021). Vale ressaltar que em usuários crônicos, é possível detectar a substância ilícita no período de 1 semana após o último uso (Sharma, 2016).

O sangue é uma amostra biológica obtida através de um procedimento invasivo e que necessita de um profissional habilitado, evitando interferência no resultado. Através do sangue, é possível realizar a detecção com maior precisão das concentrações sistêmicas das drogas e avaliar o estado clínico do paciente, por meio da utilização do sangue total, soro e/ou plasma. Entretanto, em análises quantitativas o mais indicado é o uso do sangue total, já que o plasma e o soro possuem afinidade por proteínas. Como desvantagem, essa amostra apresenta uma janela de detecção limitada que a urinária, devido a biotransformação das drogas e tempo de meia-vida das substâncias, com isso, possibilita a detecção apenas em minutos ou horas (Lanaro, 2023; Gomes, 2021).

A matriz capilar é uma amostra complexa que permite a detecção de drogas por meses após o consumo ou exposição, devido a sua estabilidade. Além disso, o cabelo apresenta a vantagem de fornecer históricos da exposição passadas do indivíduo a substâncias psicoativas (SPA), sendo de uma única exposição ou de uso crônico (Lanaro, 2023; Baciú, 2015). A utilização dos fios capilares é útil para toxicologia analítica, pois utiliza uma diferente metodologia com finalidade de detectar e fornecer resultados precisos (Baciú, 2015). Por outro lado, a identificação das drogas nos fios depende diretamente da via de administração, pureza, tempo de uso, quantidade de amostra disponível, variações do pH, tingimento e taxa metabólica do usuário (Shah, 2019). Na toxicologia clínica, essa matriz possui aplicação com o objetivo de

monitorar a dependência de drogas do usuário. Enquanto na toxicologia florense estuda a responsabilidade criminal, como em casos de crimes associados ao uso de drogas (Baciu, 2015; Lanaro, 2023; Gomes, 2021).

A identificação das drogas ilícitas em fios capilares serve para complementar os resultados obtidos em amostras biológicas principalmente em casos de crimes relatados tardiamente, no qual os métodos convencionais e amostras convencionais não forneceram informações necessárias para solucionar o caso (Shah, 2019).

Em relação as técnicas aplicadas para identificação, independente da matriz, as mais utilizadas são a cromatografia líquida ou gasosa acoplada a espectrometria de massas, devido a seletividade em detectar os compostos. Porém, o MALDI é uma técnica considerada uma nova configuração instrumental e promissora, já que possibilita a detecção de drogas, principalmente em fios de cabelo de modo rápido, sensível e de fácil preparação quando comparado com técnicas já utilizadas, como a CL e CG. Porém, apesar de suas vantagens, é uma técnica pouco utilizada para identificação de drogas ilícitas em fios de cabelo (Baciu, 2015; Vicente, 2013).

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 DROGAS ILÍCITAS

O conceito de drogas é definido como qualquer substância química ou mistura de substâncias que podem ser de origem natural, semissintética ou sintética e são desnecessárias para a manutenção da saúde normal, cuja administração pode alterar a função biológica, produzindo alterações no funcionamento e causando dependência, (Silva, 2021; Cunha, 2018). As drogas de origem natural são obtidas através de organismos vivos, enquanto as semissintéticas a obtenção ocorre por meio de alterações químicas em compostos naturais e as sintéticas são totalmente produzidas em laboratórios, por meio de diferentes processos químicos (De Rycke, 2020). Além disso, são comercializadas na forma de comprimidos, pó, óleos e/ou sólidos, para então serem consumidos por meio de injeção, ingestão, dissolução sublingual, inalação e/ou adesivo para pele (Anzar, 2022).

Dentre as drogas mais consumidas no mundo, em primeiro lugar está a *Cannabis* sp., seguido das anfetaminas e opioides, respectivamente (De Rycke, 2020). O uso contínuo de drogas pode causar de maneira transitória ou permanente o aumento, inibição ou reforço das condições fisiológicas, psicológicas ou imunológicas do organismo (De Sousa, 2019).

As drogas lícitas e ilícitas também são chamadas e reconhecidas como substâncias psicoativas (SPA) (Machado, 2015; Gomes, 2021). Quando administradas, causam modificação do humor, busca de prazer, alívio de ansiedade e estresse cotidiano, sendo utilizadas de modo recreativo dada a busca por esses efeitos (Machado, 2015). As alterações decorrentes do uso de SPA variam conforme a classe química utilizada, porém quando há abuso elas causam dependência nos usuários pois causam danos à saúde dos consumidores e compulsividade (Gomes, 2021).

As drogas são classificadas de acordo com o seu mecanismo de ação e efeitos no Sistema Nervoso Central (SNC), sendo assim divididas em depressores, narcóticos, estimulantes e alucinógenos (Gomes, 2013; Cunha, 2018). As diferenças são apresentadas na **Tabela 1**.

Tabela 1: Classificação das drogas ilícitas

Classificação das drogas	Mecanismo de ação	Efeitos no SNC	Exemplos
Opioides	Reduzem a transmissão neural	Entorpecimento dos sentidos e alívio da dor	Morfina, heroína, metadona
Estimulantes/ simpaticomiméticos	Ativam a transmissão neural	Estimulação	Cocaína, nicotina, anfetaminas
Alucinógenos	Depende da droga, ou seja, varia	Distorção sensorial e perceptiva	<i>Cannabis</i> e LSD

Fonte: Adaptado de GOMES, 2013

Drogas estimulantes, como a cocaína e anfetaminas, causam agitação mental, além do aumento da frequência cardíaca (FC), pressão arterial (PA), frequência respiratória (FR), temperatura (T), aumento do tamanho da pupila, tremores e/ou diafores (Hilal-Dandan; Brunton, 2015). Os efeitos das drogas estimulantes irão variar conforme seu estímulo, quando leve observa-se estado de vigília, alerta mental e diminuição da fadiga. Conforme o estímulo aumenta, pode haver aumento da hiperatividade, nervosismo e insônia (De Sousa, 2019). Já os opioides, como heroína, provocam majoritariamente sonolência ou indução ao coma, além de aumentar a FC e reduzir o tamanho das pupilas (Simões; *et al*, 2017). Por fim, as drogas alucinógenas causa alteração na percepção sensorial do indivíduo, desencadeando alterações de humor e nas funções cognitivas, havendo, portanto, uma distorção da realidade sem alterar a velocidade dos estímulos cerebrais (Gomes, 2013; De Sousa, 2019).

Nos últimos anos, têm surgido NPS, que são classificadas como substâncias de abuso, elas são apresentadas em forma pura ou em preparação, por não sofrerem controle de nenhum órgão e podem representar uma ameaça a saúde pública, dado ao surgimento das drogas no mercado ilegal de forma recreativa e não médica. Para serem comercializadas, substâncias já existentes passam por modificações químicas e estruturais em suas moléculas, possibilitando projetar efeitos similares as drogas ilícitas clássicas, como cannabis, cocaína, heroína, dietilamida do ácido lisérgico (LSD) ou metanfetamina (MA), o que acaba dificultando o rastreamento (Simão, 2022; Gomes, 2021).

A ação das drogas está relacionada a capacidade de produzir os efeitos e despertar no usuário a vontade de utilizá-las novamente, a adicção e, isso ocorre devido aos efeitos produzidos através do aumento da atividade neuronal em áreas críticas do cérebro, aumentando

a chance do uso abusivo e de repetição. Além disso, a droga sofre influência da disponibilidade, pureza ou potência, via de administração e velocidade dos efeitos. Em relação ao usuário, os efeitos que são desencadeados variam entre os indivíduos, devido a individualidade e hereditariedade que influenciam diretamente a produção de enzimas envolvidas nos mecanismos de farmacocinética e farmacodinâmica das drogas (Hilal-Dandan; Brunton, 2015).

Indivíduos que fazem uso repetido da mesma droga e há um determinado tempo pode apresentar redução nas respostas que são desencadeadas pela mesma, sendo um sinal de desenvolvimento de tolerância, ou seja, o usuário tem a sensibilidade alterada para a concentração e droga de uso recorrente. Como consequência, pode o usuário também pode desenvolver dependência, com isso o indivíduo passa a necessitar da administração repetidas da droga para se manter em homeostase. Uma vez retirado a substância de maneira repentina, resultará em um desequilíbrio, conhecido pela síndrome de abstinência e os efeitos observados são o contrário dos desenvolvidos pela droga (Valério, 2014; Hilal-Dandan; Brunton, 2015). Uma vez desenvolvido a dependência, o usuário passa a ter necessidade de doses mais elevadas para desenvolver os efeitos desejado (Valério, 2014).

A dopamina (DA) é um dos principais neurotransmissor envolvidos no mecanismo de ação das drogas e, geralmente sua liberação ocorre para o sistema recompensa, responsável pelo bloqueio da recaptção ou indução da liberação. Somasse a participação na atividade dopaminérgica, o neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (GABA), o glutamato (Glu), a serotonina (5-HT) e peptídeos opioides (Valério, 2014).

2.1.1 Opioides

Opiáceos são substâncias naturais presentes no ópio, extraídos da *Papaver somniferum*, conforme ilustrada na **Imagem 1**, conhecida popularmente como papoula e, como principais exemplos tem a morfina e a codeína (Sanches, 2011; Gomes, 2013). Já os opioides referem-se aos opiáceos produzidos em laboratórios, ou seja, são os sintéticos e, como representantes desse grupo tem-se a meperidina, a oxicodona e a metadona, são comercializadas na forma de comprimidos e utilizadas como medicamentos (Martinis, 2018).

Imagem 1: *Papaver somniferum*



Fonte: Openverse, 2021

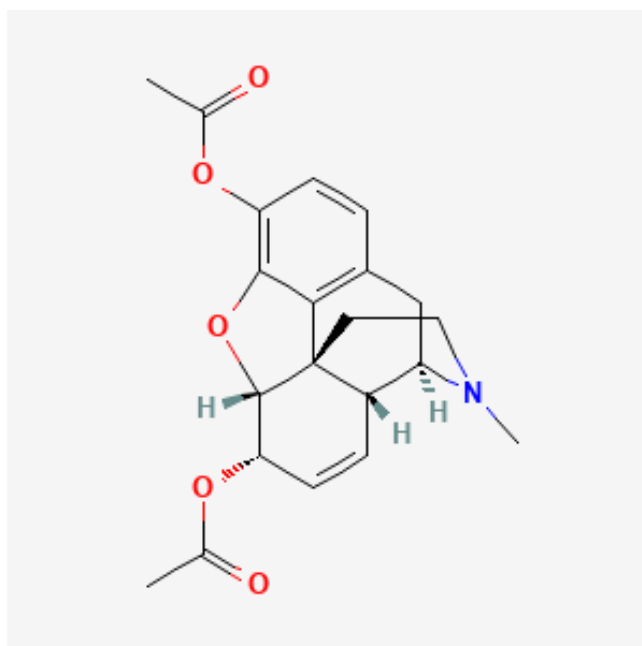
Para obtenção do produto de consumo, é inicialmente obtido o suco leitoso a partir das cápsulas presentes nos frutos imaturos, após isso passa pelo processo de secagem e pulverização para origem do pó de ópio, este que possui alcaloides em sua composição e seu consumo pode ocorrer por dissolução na boca ou ingestão na forma de chá. O ópio bruto passa por processo de refinamento antes da comercialização, muitas vezes os processos são realizados de maneira ilegal, no qual origina a morfina por uma extração simples que, ao sofrer uma reação de acetilação com anidrido acético, é convertida a heroína (Sanches, 2011).

Essa classe de substância é utilizada no tratamento de dores, geralmente crônicas, além de provocar um estado de bem-estar e euforia (Hilal-Dandan; Brunton, 2015). De modo geral, vai atuar no SNC, inibindo a liberação de neurotransmissores excitatórios, como a substância P e o glutamato, além de possuir um mecanismo de recompensa que aumenta a dopamina livre (Sanches, 2011; Gomes, 2013). A morfina é um exemplo de fármaco utilizado, ela capaz de causar analgesia, sedação, euforia, depressão respiratória, supressão da tosse, miose, náuseas, vômitos, constipação, retenção urinária e reações alérgicas (Sanches, 2011).

A heroína (3,6-diacetilmorfina), representada na **Figura 1**, é uma droga opioide ilícita e semissintética, que possui alta capacidade em provocar dependência e que são vendidas a baixo custo no mercado (Sanches, 2011; Gomes, 2013). A heroína passa por uma reação com anidrido

acético, resultando na esterificação das hidroxilas presentes na molécula e aumentando a sua lipofilicidade, com isso, a droga consegue atingir a barreira hematoencefálica e atingir o local de ação em segundos. Apresenta tempo de meia-vida plasmática de 3 minutos, pois é rapidamente desacetilada por esterases nos tecidos, formando a 6-acetilmorfina, este que pode ser detectado na urina após 2-6 horas do consumo. A 6-acetilmorfina sofre conjugação com o ácido glicurônico e forma a morfina, que pode ser detectada na urina após 1 a 2 dias da administração da heroína (Sanches, 2011; Gomes, 2013). É uma droga que a administração pode ser por via intravenosa, intranasal (aspirada) e inalatória (Sanches, 2011). Ademais, é uma substância que pode causar problemas na homeostase, principalmente em pessoas que fazem uso de 2 a 4 vezes/dia, pois há oscilação do estado em que a concentração está elevada no organismo causando euforia intensa e quando há redução da concentração pode ser observado sintomas de abstinência (Hilal-Dandan; Brunton, 2015).

Figura 1: Estrutura química da heroína



Fonte: PubChem, 2024

De modo geral, pessoas que fazem uso crônico de drogas opioides pode desenvolver tolerância, que faz o indivíduo suportar doses 40x maior e acompanha o desenvolvimento de dependência, caracterizado pela compulsão pela droga e uma necessidade de aumento da dose

para se obter o efeito desejado. Devido isso, não se pode fazer retirada brusca da droga, pois pode provocar uma síndrome de abstinência, caracterizada por ansiedade, transpiração, febre, calafrios, respiração ofegante, dores e insônia. Por esses fatores, são drogas que quando comercializadas, devem ser de forma controlada, a fim de evitar o uso incorreto ou sem necessidade, bem como intoxicação relacionadas ao uso (Sanches, 2011).

2.1.2 Maconha

A maconha é uma droga canabinóide, derivada da *Cannabis sativa*, conforme apresentada na **Imagem 2** (Shah, 2019).

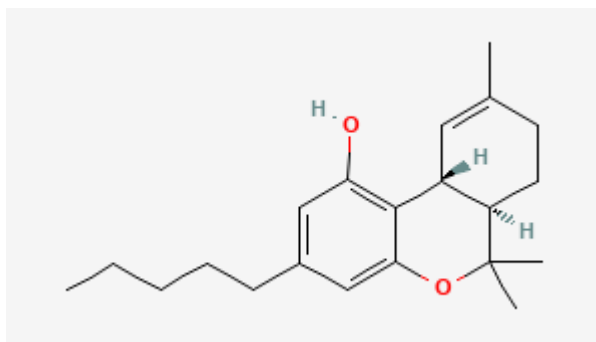
Imagem 2: *Cannabis sativa*



Fonte: Openverse, 2024

A *Cannabis sativa* tem como princípio ativo responsável pelos efeitos o Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC ou THC), conforme apresentado na **Figura 2** sua estrutura química, esse princípio ativo pode ser encontrado nas folhas e flores da planta (Shah, 2019). Dentre as substâncias químicas presentes na estrutura, destacam-se os óleos essenciais, flavonoides, açúcares, aminoácidos, compostos nitrogenados e terpenofenólicos. Dada a sua composição, é uma molécula que possui característica lipofílica, apresenta caráter neutro e são voláteis, logo, não é possível realizar extração por soluções aquosas ácidas ou alcalinas, mas podem sofrer ação com aumento de temperatura. O THC é o principal composto responsável pelo efeito psicótico, atuando na redução da acetilcolina, como consequência reduz a atividade neurotransmissora (Gomes, 2013).

Figura 2: Estrutura química da Δ^9 -tetrahydrocannabinol



Fonte: PubChem, 2023

A *Cannabis* sp. interage com receptores endógenos específicos presentes no córtex cerebral, áreas límbicas, gânglios da base, cerebelo e áreas talâmicas e, posteriormente modulam a atividade neuronal resultado nos efeitos que podem ser observados, tais como o relaxamento, aumento do fluxo de pensamentos, além de interferir na memória, concentração, percepção sensorial e coordenação de movimentos. Quando o THC é administrado por meio do fumo, aproximadamente 50% são absorvidos pelos pulmões e entram na corrente sanguínea e, em seguida atinge o cérebro em questão de segundos. O efeito ideal é observado em 15 a 30 minutos, com redução destes em 2 a 3 horas (Quaranta, 2022; De Sousa, 2019). Vale salientar que os efeitos dependem da dose, via de administração, sensibilidade do usuário e condições de uso (Hilal-Dandan; Brunton, 2015). Em casos de intoxicação, o usuário apresenta quadro de ansiedade, euforia, paranoia, julgamento, coordenação motora prejudicada e aumento do apetite (Quaranta, 2022).

2.1.3 Cocaína

A cocaína, é um alcaloide obtido a partir da folha da *Erythroxylon coca*, conforme apresentada na **Imagem 3**, que teve seu princípio ativo isolado por Niemann em 1860, sendo uma benzoilmetilecgonina, (Gomes, 2013; Rodrigues, 2010; Hilal-Dandan, Brunton, 2015).

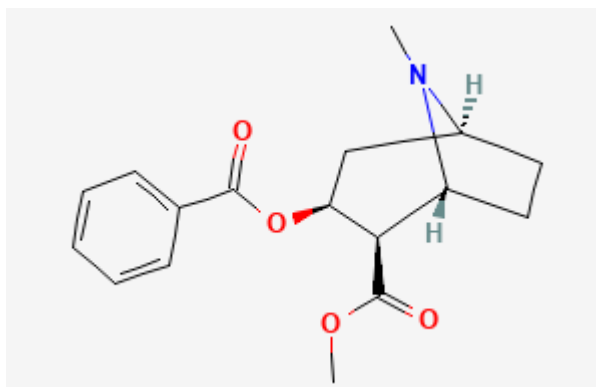
Imagem 3: *Erythroxylon coca*



Fonte: Wikipedia, 2022

As autoadministrações mais comuns da cocaína, são por via respiratória e intranasal, podendo também acontecer por via intravenosa. O pico máximo de concentração plasmática varia conforme a via que foi utilizada para administração da droga, porém a intravenosa e respiratória apresenta picos semelhantes, entretanto na via respiratória pode-se observar o efeito em aproximadamente 8 a 10 segundos (MARTINIS, 2018; De Sousa, 2019). Já no caso da via intravenosa, os efeitos são observados em 3 a 5 minutos e, na via intranasal é em 10 a 15 minutos.

Na estrutura química da cocaína, conforme ilustrada na **Figura 3**, há presença de anéis tropano e aromático ligados por um grupo éster, apresentando quatro centros estereogênicos e sua presença dificulta a obtenção de novos derivados (Simões, *et al*, 2017). Ademais, apresenta um sítio básico, que pode ser protonado com facilidade e se transforma em um sal, o cloridrato de cocaína, este que com a presença de água consegue se solubilizar rapidamente (Gomes, 2013; Rodrigues, 2010; De Sousa, 2019).

Figura 3: Estrutura química da cocaína

Fonte: PubChem, 2005

Atuam na neurotransmissão dopaminérgica, bloqueando a recaptação de dopamina e noradrenalina na membrana plasmática dos neurônios com isso os usuários apresentam aumento nos sentidos de alerta e confiança, bem como sensação de euforia e redução do apetite (BEAR *et al.*, 2017; Klaassen; Watkins, 2012; Hilal-Dandan; Brunton, 2015). Quando o indivíduo consome a cocaína de maneira crônica, pode ter alteração dos neurotransmissores envolvidos no seu mecanismo de ação (Hilal-Dandan; Brunton, 2015).

O principal metabolito que pode ser encontrado na urina após o consumo da cocaína é o benzoilecgonina, que é produzido a partir da remoção do grupo metila e, pode ser detectado após 2 a 5 dias (De Sousa, 2019; Hilal-Dandan; Brunton, 2015).

Quando há administração de doses crescentes da cocaína, pode-se observar sinais no SNC seguidos por depressão dele, sono e redução da FR com períodos de apneia (Quaranta, 2022). Em usuários intermitentes, há uma dessensibilização dos receptores com o tempo, com isso há necessidade de doses mais elevadas para obtenção do efeito, como a euforia (Hilal-Dandan; Brunton, 2015).

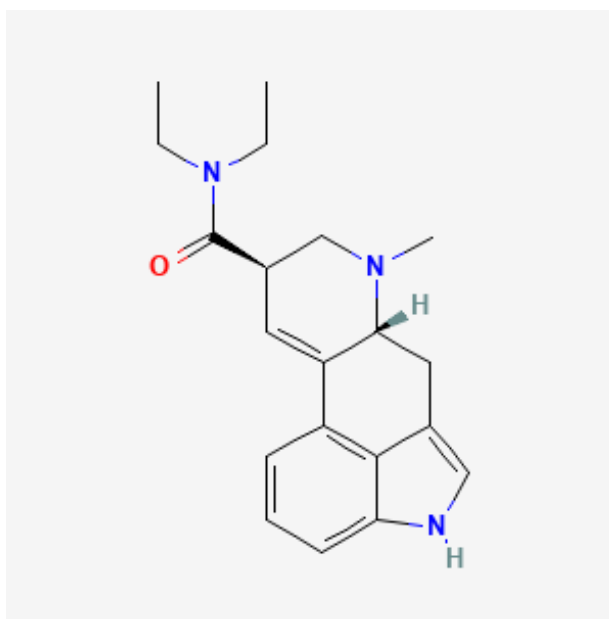
O alcaloide da cocaína, conhecido como crack, é uma droga ilícita produzida a partir da combinação da cocaína com o bicarbonato de sódio e aquecimento, formando pedras que posteriormente são fumadas. Essa droga é vendida a baixo custo e pode ser administrada por meio da vaporização após o seu aquecimento. Quando fumadas, são absorvidas pelos pulmões e atingem o SNC em aproximadamente 10 segundos, onde atuam causando euforia, excitação, hiperatividade, insônia, cansaço e falta de apetite. Os efeitos observados duram um curto período,

já que a sua meia-vida é em aproximadamente 10 a 30 minutos (Hilal-Dandan; Brunton, 2015; Valentim, 2023).

2.1.4 LSD

Popularmente conhecido como LSD, o ácido lisérgico, apresentado na **Figura 4**, é uma droga alucinógena e que tem ação simpaticomimética, causa efeitos psicodélicos e são comercializadas ilegalmente de várias formas farmacêuticas, como em comprimidos ou selos impregnados com diferentes doses do LSD (Hilal-Dandan; Brunton, 2015). Entre os efeitos adversos observados, destacam-se o aumento moderado da PA, FC, T, dilatação da pupila, dificuldade de concentração, dor de cabeça, desequilíbrio, boca seca, falta de apetite, náusea e/ou exaustam. Pessoas que fazem o uso dessas drogas podem ter episódios de Flashbacks (Liechti, 2017).

Figura 4: Estrutura química do LSD



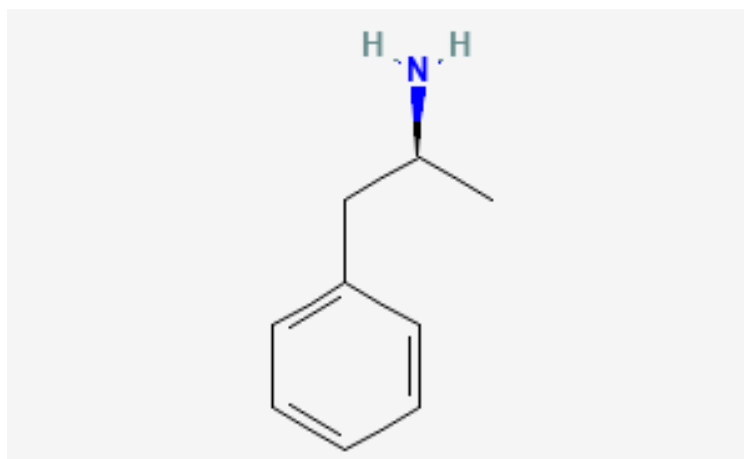
Fonte: PubChem, 2005

Foi sintetizada pela primeira vez por Albert Hoffmann, em 1938, e tinha como finalidade tratar doenças do sistema cardiovascular e respiratório, porém 05 anos mais tarde, ao repetir a síntese e ingerir a substância suspeitou-se que ela poderia causar relaxamento mental em casos de ansiedade, como por exemplo (Silva, 2021).

2.1.5 Anfetaminas

As anfetaminas, apresentada na **Figura 5**, tem como nomenclatura química β -fenilisopropilamina, são aminas simpaticomiméticas, que atuam como estimulantes do SNC, sendo uma substância indicada para o tratamento do transtorno de déficit de atenção (TDAH), hiperatividade e quadros de obesidade em que tratamentos alternativos não deram certos. São produzidas legalmente na forma de metilfenidato e fenmetrazina, porém podem ser vinculadas a usos recreativos. Em produções ilegais podem ter como produto dextroanfetamina, metcatinona e metanfetamina (Quaranta, 2022).

Figura 5: Estrutura química da anfetamina



Fonte: PubChem, 2004

Normalmente ocorre neurotransmissão catecolaminérgica na qual promove a captação, via transportadores de membrana plasmática, e armazenamento de vesículas contendo dopamina nos neurônios. Porém, com o uso da anfetamina, esse mecanismo é alterado já que ela promove compete pela captação e interrompe o armazenamento das vesículas contendo o neurotransmissor (Klaassen; Watkins, 2012).

Tem ação na fenda sináptica aumentando a disponibilidade dos neurotransmissores norepinefrina (NE), DA e 5-HT. Inicialmente há o bloqueio dos transportadores e impedimento da recaptação dos neurotransmissores. Também promove a troca de anfetamina pelo neurotransmissor através da ligação da droga ao transportador, na qual é transportada para o meio intracelular e o neurotransmissor é levado para fenda sináptica, isso depende do gradiente

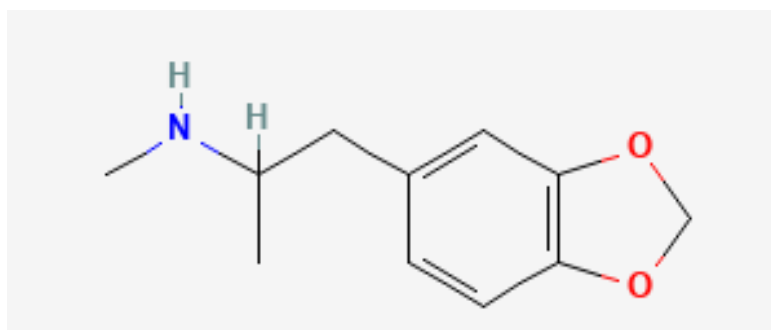
de concentração. Além disso, podem atuar no bloqueio dos transportadores vesiculares das monoaminas e inibem as enzimas responsáveis pela degradação das monoaminas. Com isso, há potencialização da neurotransmissão dopaminérgica, adrenérgica e serotoninérgica (Martinis, 2018).

O consumo pode ser por via nasal, endovenosa, oral e/ou pulmonar. Os principais efeitos observados são aumento do estado de alerta, anorexia, diminuição da fadiga, elevação do humor, euforia e aumento da atividade motora (Martinis, 2018).

2.1.6 Ecstasy ou MDMA

A 3,4-metilenodioximetanfetamina, tem sua estrutura química apresentada na **Figura 6**, derivado sintético das anfetaminas, conhecida popularmente por *Ecstasy* ou MDMA, é opioide psicoativo, ou seja, é um composto que atua como estimulante do SNC capaz de produzir aumento na satisfação, prazer e experiências alteradas (Anzar, 2022). Quando administrado por via oral um comprimido de *ecstasy*, os efeitos surgem em 20 a 60 minutos, com pico em 2 horas e duração de 4 a 6 horas. Os seus metabolitos são excretados na urina e pode ser detectado até 2 a 3 dias após o uso. É uma droga atraente, visto que seus comprimidos podem apresentar cores e formatos diferentes (Quaranta, 2022). A administração na maioria das vezes é por via oral por meio de comprimidos, pós ou cápsula e, os efeitos são observados em 30 a 45 minutos com duração de 3 a 6 horas. Dentre os efeitos observados, destacam-se o vício, perda de memória, paranoia, dificuldade para dormir, ranger de dentes, visão turva, sudorese e elevação do ritmo cardíaco (Anzar, 2022).

Figura 6: Estrutura química da *Ecstasy*



Fonte: PubChem, 2024

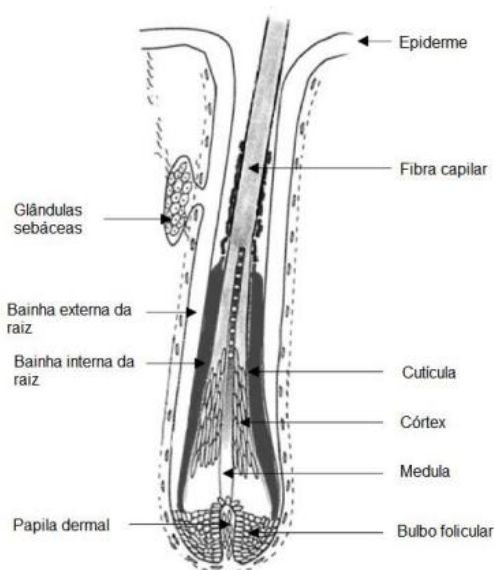
Os usuários relatam sensação de euforia, estimulação psicomotora, alucinações visuais e auditivas, aumento da socialização, sensibilidade ao toque e aumento de respostas emotivas entre estímulos considerados normais (Martinis, 2018). Em relação aos efeitos agudos, tem-se a euforia, humor deprimido, diminuição da ansiedade, midríase, aceleração dos batimentos cardíacos, aumento da pressão corporal e percepção sensorial. Quando administradas de modo repetitivo, pode desencadear alterações como agitação, ansiedade elevada, irritabilidade, impulsividade, agressividade, distúrbio do sono, falta de apetite, redução do interesse pelo e com o prazer sexual, tristeza (Sousa, 2015).

Possui afinidade pelos transportadores de 5-HT e, como consequência aumenta a atividade serotoninérgica após a administração da substância (Martinis, 2018).

2.2 FIBRA CAPILAR

A fibra capilar é uma matriz biológica complexa, conforme apresentada na **Imagem 4**, constituída de proteínas (65 – 95%), em especial a queratina, água (15 – 35%), lipídios (1 – 9%) e minerais (0,25 – 0,95%), sendo constituídas a partir dos folículos capilares (Lanaro, 2023). Na cabeça, há aproximadamente 1 milhão de folículos capilares, estes que estão enraizados a 3 a 4 mm de profundidade na pele, epiderme e epitélio (Usman, 2019). Os folículos são cercados pelo sistema capilar, responsável por fornecer a haste do cabelo os metabolitos necessários para que ocorra o crescimento. Além disso, o centro germinativo localizado ao redor do bulbo piloso é constituído por queratinócitos e melanócitos. Quando associados, originam a cutícula, o córtex e medula, responsáveis pela estrutura dos fios (Pragst, 2006; Colenci, 2017).

Imagem 4: Estrutura da fibra capilar



Fonte: Lanaro, 2023

Cada estrutura dos fios desempenha uma função, a cutícula é a região que tem maior contato com o meio externo, auxiliando na proteção contra agressões externas. O córtex compõe 90 % da fibra capilar, sendo constituído majoritariamente pela queratina, que é responsável pela resistência mecânica, elasticidade do fio, cor e fotoproteção, esta ocorre devido a presença de grânulos de melanina. Já a medula está localizada ao centro da fibra, podendo ser contínua, fragmentada ou está completamente ausente (Usman, 2019; Lanaro, 2023; Colenci, 2017).

Em relação ao crescimento capilar, é constituído de três fases, a primeira é a anágeno, na qual há o desenvolvimento e crescimento ativo da haste capilar, tem duração de 7 – 94 semanas. A segunda é a fase catágeno, é considerada uma fase intermediária e de transição, tem duração de algumas semanas. Por fim, a telógeno, essa ocorre quando não há mais crescimento ativo do fio e ele se torna passível a queda, ou seja, é a fase de repouso (Pragst, 2006; Lanaro, 2023; Colenci 2017).

Ademais, cada cabelo pertence a uma glândula sebácea, responsável por banhar os fios maduros com sebo 2 a 3 dias antes de atingir a superfície. Também há influência das glândulas sudoríparas, responsáveis por molhar a haste capilar e em casos de drogas hidrofílicas, podem auxiliar na incorporação (Pragst, 2006).

A composição dos fios de cabelo varia entre os indivíduos conforme o estilo de vida, idade, sexo, distúrbios metabólicos e estágios de desenvolvimento. Logo, conforme é

modificada as exposições, o cabelo acompanha os novos hábitos e permite a identificação ao longo do desenvolvimento (Lanaro, 2023; Pragst, 2006).

O mecanismo de incorporação das drogas e seus metabolitos nos fios de cabelo ainda não foi totalmente compreendido, porém pode ocorrer por difusão passiva dos capilares sanguíneos para as células em crescimento presentes na base do folículo capilar e, quando a droga é transferida para haste do cabelo, liga-se fortemente (Lanaro, 2023; Baciú, 2015; Usman, 2019). A deposição da droga por difusão passiva depende da sua concentração no sangue e da constância de crescimento do cabelo e, para detecção, deve-se esperar alguns dias para os fios possam emergir da superfície da pele e assim pode ser coletado para análise (Baciú, 2015; Usman, 2019). Outro mecanismo, é através das glândulas sudoríparas ou da secreção sebácea para a fibra por meio do processo de transpiração e oleosidade da pele, após a formação do cabelo (Pragst, 2006; Baciú, 2015; Usman, 2019). Também pode haver contaminação ambiental, quando a matriz entra em contato com os contaminantes presentes do meio aéreo ou com contato externo, com isso a substância se dissolve no suor (Pragst, 2006; Usman, 2019). A contaminação externa pode causar erro nos resultados, por isso que é necessário o processo de lavagem para a remoção dos interferentes antes da execução da análise (Lanaro, 2023). Visto que quando não realizado essa etapa, pode-se ter um falso-positivo decorrente da deposição das drogas através da fumaça, contato físico e/ou produtos químicos. Vale salientar que o processo de inserção das substâncias sofre influência da melanina presentes nos fios, assim como a lipofilicidade e basicidade das drogas (Baciú, 2015).

Os melanócitos presentes no córtex, produzem pigmentos de melanina nos melanossomas, que posteriormente são incorporados nos queratinócitos originando a cor do cabelo. Os melanócitos e a pigmentação podem influenciar na ligação das drogas com característica básica na matriz capilar (Pragst, 2006). De modo geral, a incorporação das drogas sofre influência da melanina do cabelo e lipofilicidade e a basicidade da substância (Pragst, 2006). Moléculas lipofílicas penetram as células e se difundem com facilidade conforme o gradiente de concentração, já para moléculas com características ácidas estão presentes na matriz em baixa concentração, pois, para atingir à matriz é necessário passar por processo de protonação, formando um estado neutro (Pragst, 2006).

Essa matriz tem como vantagem permitir um histórico do consumo das substâncias e/ou período de abstinência, além disso a coleta não é invasiva, apresenta baixo risco de adulteração, fácil armazenamento e transporte, além de não expor quem estiver fazendo a coleta a riscos biológicos (Lanaro, 2023; Baciú, 2015; Ji, 2023). Além disso, muitos usuários podem até

consumir diferentes tipos de drogas e não saber, todavia através da análise nos fios é possível revelar a exposição inesperada (Baciu, 2015).

2.3 TÉCNICAS DE ANÁLISES DE DROGAS

Os métodos cromatográficos são os mais utilizados na detecção de drogas ilícitas em amostras biológicas, em especial, nos fios de cabelo, isso devido a sua seletividade que permitem uma alta capacidade de separação, mesmo que em concentrações baixas das drogas. Além disso, possuem uma variedade de técnicas disponíveis, sendo as mais utilizadas a cromatografia líquida (CL) e cromatografia gasosa (CG), podendo ser acopladas ao espectro de massas (EM), por exemplo (Lanaro, 2023; Baciu, 2015; Usman, 2019). Porém, há desvantagens em utilizar esses métodos, como o alto custo dos equipamentos e manutenção, necessidade de profissionais treinados e qualificados, instrumentos complexos e necessidade da realização de um pré-tratamento da amostra (De Rycke, 2020).

Os espectrômetros de massas possuem 05 componentes principais, que é a unidade de introdução da amostra, a fonte de ionização, o analisador de massas e o detector que é acoplado a um sistema de dados e, o resultado é um espectro de massas com base na razão massa/carga das amostras analisadas. Nessa técnica a amostra necessita passar por uma fonte de ionização e, um dos métodos mais simples e conhecido é a Ionização por elétrons (IE), que tem como principal objetivo ionizar as moléculas para seguirem para a próxima etapa da identificação do analito. Porém, apresenta a desvantagem de que a amostra deve ser volátil, para que assim possa entrar em contato com o feixe de elétrons na câmara de ionização. A ionização por eletrospray (IES) também é uma técnica que permite a ionização das moléculas e que possibilita ser aplicada em substâncias que apresentam alto ou baixo peso molecular, sendo elas voláteis ou não (Pavia; Lampman, 2016).

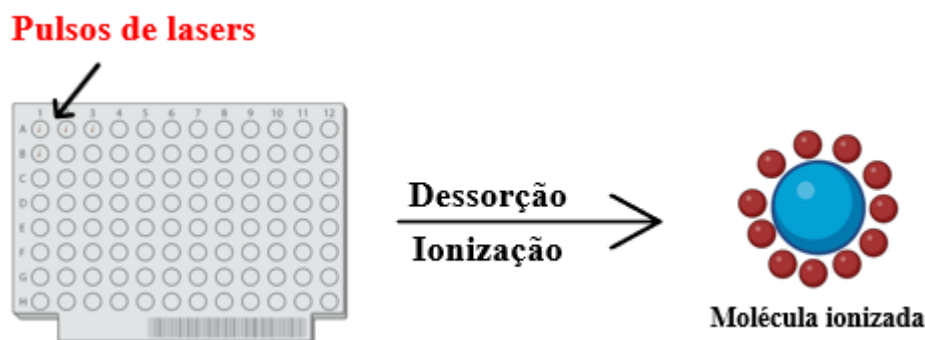
A CG separa componentes individuais com características voláteis e termodinamicamente estáveis, para que o detector acoplado possa identificar cada componente (LANARO, 2023; USMAN, 2019). O detector acoplado ao espectrômetro de massas (CG-EM) é um dos mais utilizados para a realização de análise capilar, pois possibilita a detecção de várias drogas simultaneamente (Usman, 2019). A extração da matriz ocorre após o aquecimento, na qual o analito passa da fase líquida para gasosa e assim pode ser introduzida no sistema de CG (Lanaro, 2023). Quando um composto apresenta baixa volatilidade, eles passam pelo processo de derivatização, promovendo uma modificação na droga e originando metabólitos, assim há um aumento na sensibilidade e seletividade (Usman, 2019; Shah, 2019). Dentre os métodos, o mais utilizado é a ionização por impacto eletrônico acoplado ao CG, pois

apresenta especificidade, sensibilidade e melhora no limite ótico de detecção (LOD) (Shah, 2019). Além disso, é uma técnica que possibilita a identificação dos analitos e seus metabolitos em pequenas concentrações (Alves, 2015).

A CL é indicada para análise de drogas que possuem características polares, sendo mais utilizado a Fase Reversa de alta performance CL. Já quando se faz necessário uma detecção sistêmica, é utilizado a EM. A CL é acoplada à espectrometria de massas (CL-EM/EM) utilizando o IES, por exemplo, apresentam um alto sinal-ruído e seletividade para a análise das drogas em fios de cabelo, além de possibilitar a análise quantitativa dos compostos polares. Entretanto a CL-EM/EM com o IES, pode ter aumento nos íons que resulta em sinais mais altos e/ou supressão dos íons que resultam em sinais mais baixos, afetando o LOD, limite ótico de quantificação (LOQ), linearidade, exatidão e precisão, sendo considerados desvantagens no uso do método, pois compromete o processo de desenvolvimento e validação do método CL-EM/EM. (Baciu, 2015). A CL-EM é considerada uma técnica mais simples quando comparada com a CG, visto que não é necessário que a amostra passe pelo processo de derivação, além de não sofrer influência da volatilidade dos compostos analisados. Entretanto, durante o processo de preparação da amostra para análise, é necessário o processo de extração, sendo líquido-líquido ou em fase sólida, para assim haver a injeção no equipamento do analito (Alves, 2015).

2.4 TÉCNICA DE ANÁLISE POR MALDI

Ionização por dessorção a laser assistido por matriz (MALDI), tem como princípio ionização por dessorção, ou seja, a amostra que será analisada é dissolvida ou dispersa em uma matriz e posicionada no caminho que percorre fótons de alta intensidade (Pavia; Lampman, 2016). De modo geral, a técnica inicia com a amostra que será analisada sendo colocada sobre uma placa metálica própria para análise no MALDI, em seguida é aplicado uma matriz, para então ser colocada no equipamento. O laser é disparado em pulsos de luz e a matriz absorve, conforme apresentado no **Esquema 1**, resultando na dessorção da mistura da matriz/amostra, para então haver o processo de ionização (Melo, 2014). Após isso, os íons são ejetados para então, serem acelerados em direção ao analisador de massas, por exemplo. Esse procedimento permite a análise em analitos de diferentes pesos moleculares e que muitas vezes são difíceis de serem ionizadas (Pavia; Lampman, 2016).

Esquema 1: Funcionamento do MALDI

Fonte: Autor, 2024

No MALDI, utiliza-se uma matriz ácida com a finalidade de fornecer prótons no processo de ionização das amostras e uma vez aplicada a matriz sobre a amostra, a o processo de cristalização. Deve ressaltar que a matriz deve possuir uma absorvância eficiente no comprimento de onda do laser do equipamento, ionização eficiente e estabilidade de modo que não afetem a qualidade do espectro que será obtido na análise. Com base nessas informações, as matrizes mais utilizadas são o ácido 2,5-dihidroxibenzóico (ácido gentísico), ácido 3,5-dimetoxi - 4 - hidroxicinâmico (ácido sinapínico), e α -ciano-4-hidroxicinâmico (α - CHCA). (Melo, 2014).

O MALDI, é uma técnica que faz parte da análise por espectrometria de massas e, tem apresentado vantagem devido a preparação da amostra ser um processo simples, não ser necessário ter o tamanho do analito pré-estabelecido, obtenção do resultado ser em um curto período e em alta resolução, além de permitir a identificação de compostos que apresentam baixos e elevados pesos moleculares (Funes, 2023).

Apesar de ser uma técnica que possibilita a identificação de drogas ilícitas e metabólitos de drogas ilícitas no sangue, urina e saliva, atualmente tem bastante utilizada no campo da microbiologia, para identificação de bactérias e fungos (Tomé, 2019). Em relação sua aplicação nas análises em fios de cabelo, a técnica apresenta vantagem da cor do cabelo e a presença de melanina não influenciarem a obtenção dos resultados (Funes, 2023).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

- Realizar uma revisão na literatura a respeito da identificação das drogas ilícitas em amostras capilares, utilizando a técnica de MALDI.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

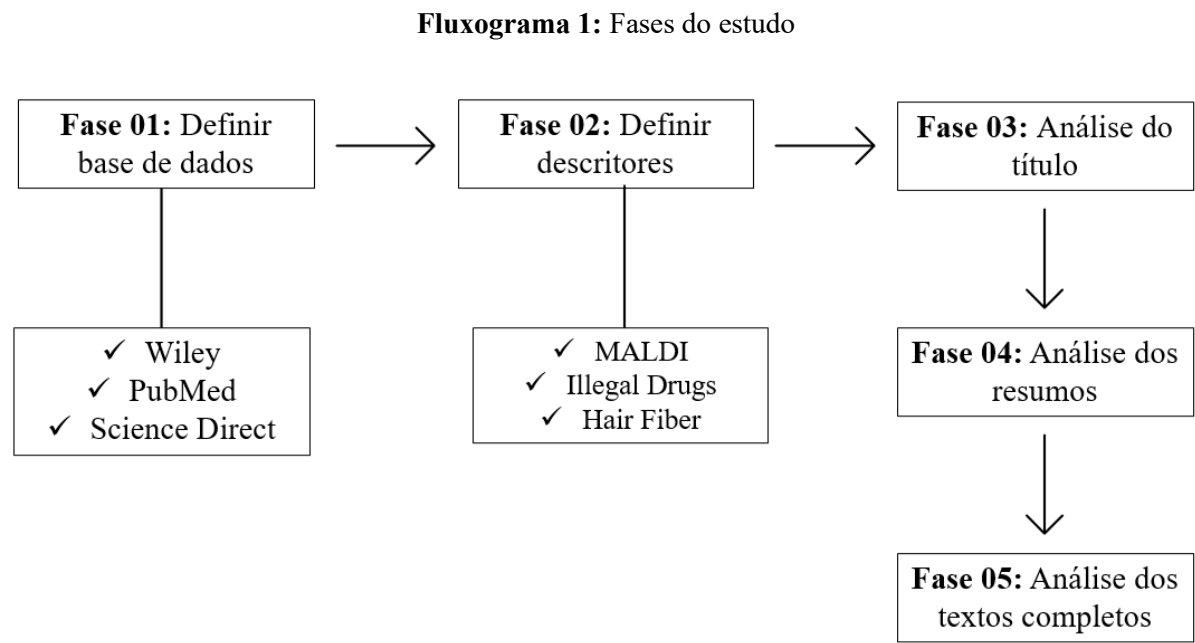
- Identificar e compreender a motivação da fibra capilar como uma ótima matriz para análise.
- Descrever sobre a técnica de MALDI, acoplados a diferentes tipos de analisadores e detectores.
- Relacionar a técnica MALDI e detectores acoplados nos estudos em amostras de fibras capilares.

4 METODOLOGIA

Para pesquisa foram escolhidos os bancos de dados de artigos científicos: WILEY, Biblioteca Nacional de Medicina (PUBMED) e Science Direct (ELSEVIER), acessados por meio da plataforma CAPES através do acesso institucional. Para pesquisa o QUERY de pesquisa utilizada nos bancos de dados foi: “(MALDI) AND (ILLEGAL DRUGS) AND (HAIR FIBER)”.

A pesquisa foi filtrada com limitação temporal, os documentos publicados entre os anos de 2004 e 2024. Os critérios de inclusão tiveram como base a pesquisa de artigo que abordasse sobre a técnica analítica MALDI, drogas ilícitas e fibras capilares na mesma metodologia. Em contrapartida, os critérios de exclusão foram não utilizar a técnica MALDI, discorrer ao longo do artigo exclusivamente sobre drogas legalizadas e abordar outras amostras biológicas, como fluidos corporais e pelos de animais, estes que fugiam do eixo temático.

O **Fluxograma 1** retrata as 5 fases utilizadas na pesquisa literária, necessárias para escolha dos artigos que expunham o eixo temático desejado e indispensável para realização desse estudo.



Fonte: Autor, 2024

No **Fluxograma 1**, é possível observar as fases da pesquisa que teve seu início com a definição da base de dados que foram utilizadas, tais como a Wiley, PubMed e Science Direct. A segunda fase foi a definição dos descritores, nos quais os utilizados “MALDI”, “illegal drugs” e “hair fiber”. Após isso, iniciou-se a fase da revisão dos artigos, no qual a fase 3 consistiu em analisar os títulos, a fase 4 analisar os resumos e a fase 5 analisar os textos completos. Todos as 5 fases artigos selecionados nas 5 fases foram conforme os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos.

5 RESULTADOS

Com base nos critérios de inclusão e exclusão, foi realizado a análise dos títulos (fase 3), análise do resumo (fase 4) e análise dos textos completos, para assim obter os resultados apresentados na **Tabela 02**.

Tabela 2: Resultados obtidos na busca utilizando a metodologia

Base de dados	Fase 02	Fase 03	Fase 04	Fase 05
Wiley	102	12	02	01
PubMed	37	13	03	01
Science Direct	64	11	03	03
Total	203	36	08	05

Fonte: Autor, 2024

Na **Tabela 2** é possível observar que foram encontrados 203 artigos nas bases de dados utilizadas, porém, após a análise dos títulos na fase 03, há uma redução na quantidade de artigos para 36. Em seguida, na fase 04, é realizada a leitura dos resumos e após isso permaneceram apenas 08 artigos e estes passam por uma nova análise, que é a leitura do texto na fase 04, permanecendo apenas 05 artigos. Durante o estudo, foram identificados dois artigos repetidos, nos quais contavam no PUBMED e Science Direct, eliminando a duplicata no estudo.

Os resultados obtidos foram 05 revisões da literatura que estão citados na **Tabela 3**.

Tabela 3: Informações dos artigos obtidos na pesquisa utilizando a metodologia

Autor	DOI	Base de dados	Tipo de estudos	Objetivos
VICENTI, 2013	10.1002/ma.s.21364	Wiley	Revisão	Teste de drogas no cabelo, uma revisão
SHAH, 2019	10.1186/s13065-019-0627-2	PubMed	Revisão	Discutir os procedimentos e questões com o preparo da amostra para análise na matriz capilar para análises de <i>Cannabis</i>
UEKI, 2022	10.1016/j.jbiosc.2021.10.009	Science Direct	Revisão	Histórico da pesquisa em cabelo, especialmente usando IMS, e a evolução dos instrumentos, matrizes e métodos usados no campo da ciência forense

BACIU, 2015	10.1016/j.ac a.2014.06.0 51	Science Direct	Revisão	Revisão com o objetivo de fornecer uma visão geral do estado da arte e das últimas tendências utilizadas na literatura de 2005 até o momento da publicação do artigo, na análise de drogas de abuso em cabelos, com foco especial em técnicas analíticas de separação e ênfase na detecção por espectrometria de massas
CHEN, 2021	10.1016/j.ch roma.2021.4 61961	Science Direct	Revisão	Estudar os métodos de preparação de amostras para drogas ilícitas em amostras sólidas, líquidas e gasosas que foram amplamente introduzidos com base nos relatórios em nos últimos dez anos, em relação ao ano de publicação do artigo

Fonte: Autor, 2024

Conforme a **Tabela 3**, os artigos obtidos foram de revisão, nos quais relatavam as vantagens da utilização do MALDI voltada a identificação de drogas ilícitas em fios de cabelo atualmente. Apesar de poder ter aplicação na temática desejada, há poucos trabalhos que retratem sobre ela, visto que sua maior aplicabilidade está sendo na área da microbiologia.

6 DISCUSSÃO

As amostras biológicas são necessárias para confirmação da exposição a substâncias ilícitas. Comumente, as matrizes escolhidas para execução de análises são a sangue e urina, no entanto apresentam desvantagens, sendo a principal a curta janela de detecção, no qual varia de horas a dias, respectivamente. Ou seja, essas amostras são ideais para identificação em casos de exposições recentes e importantes para identificação de intoxicações agudas (Vicente, 2013).

Diante disso, a matriz capilar é importante para contribuir em casos de identificação de usuários de drogas ilícitas frequentes, controle de abstinência em ex-usuários, exposição ocupacional, crime facilitado por drogas (DCF) e toxicologia *post-mortem* se faz necessário uma matriz que tenha uma ampla janela de detecção, bem como técnicas que forneçam as informações e de fácil preparo, de preferência (Vicente, 2013). O cabelo é uma matriz que ao longo dos anos tem mostrado a sua importância à medida que os estudos avançam, porém o mecanismo de incorporação das drogas e seus metabolitos ainda não foi totalmente elucidado, sabe-se que a inclusão na matriz capilar pode ocorrer por meio dos capilares sanguíneos, suor e/ou sebo com ligação com a queratina, permanecendo por períodos prolongados, tornando assim possível se ter uma cronologia a respeito do uso das substâncias, porém a localização das drogas nos fios de cabelo varia conforme a taxa de crescimento capilar de cada usuário, logo quanto maior a distância do segmento que foi detectado a droga para o folículo, maior o intervalo de uso (Ueki, 2022; Baciú, 2015).

Ao realizar análise em amostras capilares, deve se atentar ao reagente que será utilizado na limpeza e/ou exposição da matriz, pois ela pode acabar reduzindo a substância a qual se deseja detectar, como é o caso do peróxido de hidrogênio que diminui a detecção da cocaína, uma vez que irá interferir na ligação da droga com a melanina. Com isso, antes de realmente chegar à conclusão do resultado da análise, é necessário avaliar a estrutura do cabelo, como os processos químicos que já sofreram, como a descoloração, bem como a metodologia aplicada (Ueki, 2022). Somasse a isso, a busca pela obtenção de um resultado satisfatório com a análise na matriz capilar depende da sensibilidade do método, dose da droga, como no caso da *Cannabis*, via de administração, variações de pH e taxa de metabolismo. Através da análise, é possível ter um reflexo cumulativo do abuso ao longo do tempo. (Shah, 2019).

Apesar da disponibilidade de variadas técnicas analíticas, as mais utilizadas para identificação de drogas ilícitas, em especial, nas fibras capilares, é a CL-EM e majoritariamente a CG/EM (Vicente, 2013). Embora as técnicas utilizando CG já possuam metodologias aplicadas em pesquisa, é uma técnica que se deve ter atenção com relação a preparação da

amostra, para evitar a obtenção de um resultado falso-negativo, principalmente quando o composto apresenta uma baixa polaridade.

O MALDI é uma técnica que se enquadra como uma nova configuração instrumental para detecção dos compostos através da sua relação massa/carga, apesar de atualmente ainda não ser um método totalmente consolidado para identificação de drogas ilícitas em fios de cabelo, como comparado com a CG/EM (Vicente, 2013). Além disso, é uma técnica que pode utilizar analisadores diferentes, com o objetivo de melhorar a sensibilidade e identificação dos compostos desejados.

Para realizar a análise utilizando a técnica de MALDI, é necessário que as amostras passem pela etapa de pré-tratamento, com finalidade de retirar as impurezas presentes nos fios capilares que possam resultar em um resultado falso-positivo, ou seja, interferindo nas etapas analíticas subsequentes. Inicialmente é recomendado a realização de uma descontaminação por meio de uma lavagem para retirada de resíduos de produtos capilares, suor, sebo e/ou contaminação ambiental para evitar resultados falso-positivo. Ainda sobre a primeira etapa, pode ser utilizado detergentes, surfactantes (0,1% dodecil sulfato de sódio), solventes orgânicos (como metanol, éter etílico, diclorometano), tampões aquosos, água, sabão ou combinação entre eles, isso varia conforme as estratégias que são aplicadas e grau de descontaminação. A segunda etapa trata-se da liberação dos analitos ligados a matriz, a extração pode ser obtida por digestão ácida ou básica, extração por solventes, hidrólise enzimática ou incubação com sistema tampão, entretanto, essa etapa depende das características físico-química dos analitos (Baciu, 2015; Usman, 2019). Na terceira etapa e última, realiza-se a limpeza e pré-concentra os compostos alvos (Baciu, 2015).

Em relação a preparação das amostras que serão analisadas, pode haver variações conforme a metodologia escolhida, principalmente em relação a limpeza e escolha da matriz que será utilizada para auxiliar na ionização e posterior identificação da droga. Entretanto na maioria dos estudos, antes de realizar análise no MALDI, há pulverização do ácido α -ciano-4- hidroxicinâmico (CHCA), matriz utilizada na para estudos de proteínas, como por exemplo (Baciu, 2015; Melo, 2014). Na **tabela 4**, é observado o pré-tratamento para alguns métodos de separação e detecção.

Tabela 4: Pré-tratamento da matriz capilar

Substância (s)	Separação e detecção	Pré-tratamento	Quantidade de cabelo utilizada (mg)
Cocaína	MALDI-EM	Lavagem com 10% SDS, água, acetona. Pulverização e extração com ACN/TFA (1:1)	2.5
Cocaína, Cocaetileno	MALDI-EM	Lavagem com água, acetona, n-hexano. Incubação em MeOH/TFA (15 min, 45 °C)	1
Cocaína	MALDI-IMS/EM	Lavagem com água, acetona, n-hexano	Fio único

Fonte: Adaptado de BAIU, 2015

Na **tabela 4** são apresentados exemplos de diferentes tipos de pré-tratamento, os quais variam conforme a substância que se deseja identificar e a quantidade de cabelo utilizada. A cocaína quando for identificada pelo método de MALDI acoplado a espectrometria de massas (MALDI-EM), pode passar pelo processo de lavagem com SDS, água e acetona, para então ser pulverizada e extraída com acetonitrila/ácido trifluoroacético (ACN/TFA) ou ser incubada em metanol/ ácido trifluoroacético (MeOH/TFA) (15 min, 45 °C). Já quando é utilizado o MALDI com imagem por espectrometria de massas e acoplado ao espectrômetro de massas (MALDI-IMS/EM) para reconhecer a cocaína, pode haver um processo de lavagem com água, acetona e n-hexano.

As drogas após a incorporação, são retidas nos melanócitos da haste capilar, logo ficam em contato com a melanina. A CHCA e a melanina apresentam semelhança subestrutural, logo a energia do laser do MALDI consegue ser absorvida pelo grupo cromóforo da melanina, podendo haver diferenças no processo de ionização do analito, dependendo da cor natural do cabelo (Ueki, 2022). Por esse motivo é importante saber o histórico de tratamento e processos químicos que o cabelo já passou, pois isso pode acabar influenciando na quantidade de melanina e como consequência na identificação das drogas.

Drogas como benzodiazepínicos e cocaínas sofrem hidrólise em condições alcalinas fortes, logo não é recomendado o uso desse método (Usman, 2019). A cocaína consegue ser extraída em condições ácidas, por exemplo, enquanto a heroína o método para extração é com

solventes orgânicos em banho de ultrassom por algumas horas e após secar o solvente, os fios já podem ser analisados (Usman, 2019).

As técnicas já utilizadas para identificação de drogas ilícitas em fios capilares são apresentadas na **Tabela 5**, e foram obtidas a partir dos artigos encontrados quando aplicado a metodologia dessa revisão, nos quais apresentam os diferentes tipos de analisadores e detectores que podem ser acoplados com o MALDI.

Tabela 5: Técnicas de MALDI relatadas nos artigos obtidos

Tipos de MALDI	Quantidade de artigos citados
MALDI-TOF	02
MALDI (QqQLIT)	01
MALDI-EM	03
MALDI-TOF-IMS	01
MALDI-FTICR-EM	01
MALDI-IMS	02
MALDI-FTICR-IMS	01

Fonte: Autor, 2024

O TOF (Tempo de voo) é um analisador de massas por tempo de voo, ou seja, os íons são formados no mesmo instante através da técnica de MALDI e a velocidade é analisada pelo TOF, visto que a energia cinética varia conforme a massa dos íons e, quando mais leve for, primeiro chega ao detector (Pavia, 2016). O MALDI-TOF, apresentado na **Tabela 5**, possui maior aplicação é na identificação de microrganismos, na qual possui um banco de dados capaz e identificar em questão de minutos o gênero e espécie da amostra (Pasternak, 2012). Porém, é um método já utilizado para detecção qualitativa de cocaína e seus metabolitos em fibras capilares, como também possibilitou a detecção de MA (Vicente, 2013).

A ressonância ciclotron de íons transformada de Fourier (FTICR) EM, é baseada em uma operação matemática que proporciona o aumento da resolução na massa das substâncias que se deseja identificar e ajuda na separação dos íons de matriz de moléculas pequenas e há uma maior precisão da massa (Shrestha, 2021). O MALDI-FTICR-EM, apresentado na **Tabela 5**, torna possível a detecção de íons positivos com maior sensibilidade e precisão, sendo capaz de identificar substâncias ilícitas, como a metanfetamina de maneira confiável (HE, 2021; VICENTE, 2013; UEKI, 2022). Além disso, é uma técnica que possui aplicação para análise de compostos de baixo peso molecular, como aminoácidos, pequenos peptídeos, mono e

oligossacarídeos, lipídios, compostos metabólicos (王昊阳 *et al*, 2011). Também tem aplicação na análise detalhada da *N*- e *O*-glicosilação em linhagens de células cancerígenas (Vreeker, 2020).

Armadilha de íons linear triplo quadrupolo híbrida MALDI (QqQLIT) é um equipamento que tem um laser que possui alta taxa de repetição e pode ser utilizado para identificação de substâncias. A proposta utilizada desse método, foi a obtenção de imagens de EM em um único fio de cabelo, com finalidade de monitorar o consumo de cocaína através da quantificação do alvo com o modo de operação de monitoramento de reação selecionada (SRM) e EM sensível para realização da análise confirmatória. A imagem de EM de uma única amostra é capaz de ter uma resolução maior que CL-EM/EM, dependendo apenas da distância dos disparos do laser (Vincente, 2013).

A espectrometria de massa de desorção/ionização a laser assistida por matriz (MALDI-EM), não necessita de marcação da molécula-alvo que será detectado, sendo então uma de suas vantagens, além de viabilizar a identificação de moléculas de baixo peso molecular, proporcionar rapidez no fluxo de trabalho, desde a preparação da amostra até a quantificação do resultado (Morisasa, 2019; Fresnais, 2021). O preparo das amostras que será analisada são simples e há possibilidade de realizar uma varredura nos fios, obtendo assim uma resolução espacial e informações cronológicas a respeito do uso das drogas. (BACIU, 2015). Um exemplo de substância ilícita que pode ser detectada através desse método são os canabinoides, cocaínas, anfetaminas e opióides (Chen, 2021). Essa técnica quando em comparação com CL/EM e CG/EM, é considerada uma técnica inovadora para detecção de metabolitos canabinoides, principalmente em relação a sua capacidade em ter uma janela de detecção menor e necessidade de pequena quantidade de amostra para obtenção do resultado, sendo assim considera um método de pré-triagem rápido e de fácil uso (SHAH, 2019). A sua aplicação tem sido estudada para explorar áreas de proteômica, lipidômica e metabolômica em amostras biológicas (Zhu, 2022).

Imagem por espectrometria de massas (IMS) é um método desenvolvido para visualizar o histórico do consumo de drogas em amostras de cabelo, desempenhando um papel importante na identificação da distribuição dos componentes nas amostras analisadas. Através do IMS é possível obter um resultado em um curto período, o pré-processamento é simples, necessita de apenas 1 fio de cabelo para realizar a análise e a identificação do analito é em até 01 ou 02 dias. Já quando se utiliza a CL/EM ou CG/EM com a mesma finalidade, observa-se que para obtenção dos resultados demora mais tempo que o IMS, assim como o pré-processamento é complicado, necessita de 03 dias para a análise e a quantidade de amostra capilar varia entre 100 a 300 fios (Ueki, 2022).

A imagem por espectrometria de massa por tempo de voo por tempo de voo assistida por dessorção/ionização a laser assistida por matriz (MALDI-TOF-IMS) é conhecida como uma nova técnica de imagem molecular de ionização desenvolvida com base em espectrometria de massa para detecção qualitativa ou qualitativamente amostras conhecidas ou desconhecidas (Zhang, 2023; Gao, 2023). É uma técnica que tem aplicação para identificação de MA em fios de cabelo (Ueki, 2022).

Já o MALDI-IMS, auxilia no reconhecimento da cocaína e seus metabolitos, como também na identificação de MA, sendo considerada uma ótima ferramenta quantitativa (Chen, 2021; Ueki, 2022). É uma técnica considerada superior a análise de CL-EM/EM, devido a praticidade e rapidez em preparar a amostra e, apresentar um menor o custo (Poetsch, 2014). O MALDI-IMS tem aplicação nos estudos de proteínas, lipídios, neuropeptídeos e pequenas moléculas em nível orgânico e celular (Gemperline, 2014). Além disso, a metodologia dessa técnica pode incluir o monitoramento seletivo da reação (SRM), auxiliando assim em um aumento da seletividade dos compostos que são analisados (Ueki, 2022).

7 CONCLUSÃO

A matriz capilar possui uma janela de detecção larga, logo pode apresentar vantagem e desvantagem simultaneamente. A vantagem está relacionada a obtenção do histórico do uso de drogas através da análise das fibras capilares, ser uma matriz estável possibilitando o seu uso em diferentes condições e baixo risco de contaminação biológica, essa sendo bastante importante para quem manuseia a amostra, evitando assim o risco de infecções decorrentes ao contato com amostras biológicas contaminadas. Já como desvantagem, tem-se o prazo mínimo para realizar o exame de identificação de drogas na matriz, que é de aproximadamente 1 mês após o uso da substância ilícita, para assim obter um resultado correspondente a realidade da amostra. Logo, para investigações de uso recente não apresenta resultados favoráveis, dado o prazo de detecção.

Somando a isso, tem-se o MALDI como uma nova ferramenta para auxiliar na identificação de drogas ilícitas, dado o seu baixo custo quando comparado com técnicas já consolidadas como a CL e CG, assim como proporciona uma rapidez e praticidade no fluxo de trabalho para obtenção dos resultados e, possui seletividade para amostras de baixo e elevado peso molecular, sendo assim uma ótima técnica para ser aplicada.

REFERÊNCIAS

- ALVES, M. N. R. **Análise de canabinóides e cocaínicos em amostras de cabelo e sua correlação com sintomas psiquiátricos**. Dissertação (Mestrado em Toxicologia). Programa de Pós-graduação em Toxicologia, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2015.
- ANZAR, N *et al.* A review on Illicit drugs and biosensing advances for its rapid detection. **Process Biochemistry**, v. 113, p. 113-124, 2022.
- BACIU, T. *et al.* Recent trends in analytical methods and separation techniques for drugs of abuse in hair. **Analytica Chimica Acta**, v. 856, p. 1-26, 2015.
- BASTOS, F. I. P. M. *et al.* **III Levantamento Nacional sobre o uso de drogas pela população brasileira**. 2017.
- COLENCI, A. V. P. **Degradação do cabelo humano causada pelo uso de alisantes contemporâneos e outros processos químicos**. 2017. Tese (Doutorado em Química) – Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2017.
- CHEN, X. *et al.* Sample preparation and instrumental methods for illicit drugs in environmental and biological samples: A review. **Journal of Chromatography A**, v. 1640, p. 461961, 2021.
- CORKERY, J. M.; SCHIFANO, Fabrizio; MARTINOTTI, Giovanni. How deaths can help clinicians and policy-makers understand the risks of novel psychoactive substances. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 86, n. 3, p. 482-498, 2020.
- CUNHA, M. M. *et al.* EFICIÊNCIA DO MÃ? TODO DE ESPECTROMETRIA DE MASSAS EM DROGAS DE ABUSO. **Revista EVS-Revista de Ciências Ambientais e Saúde**, v. 42, n. 4, p. 409-423, 2015.
- DE RYCKE, E. *et al.* Recent developments in electrochemical detection of illicit drugs in diverse matrices. **Biosensors and Bioelectronics**, v. 169, p. 112579, 2020.
- DE SOUSA, L. R. P. *et al.* A química forense na detecção de drogas de abuso. 2019.
- FRESNAIS, M. *et al.* Rapid MALDI-MS assays for drug quantification in biological matrices: lessons learned, new developments, and future perspectives. **Molecules**, v. 26, n. 5, p. 1281, 2021.
- FUNES, D. S. H. *et al.* Morphological and chemical profiling for forensic hair examination: A review of quantitative methods. **Forensic science international**, v. 346, p. 111622, 2023.
- GAO, H.; LI, Q. Study on the spatial distribution of coumarins in Angelica dahurica root by MALDI-TOF-MSI. **Phytochemical Analysis**, v. 34, n. 1, p. 139-148, 2023.
- GEMPERLINE, E. *et al.* Challenges and recent advances in mass spectrometric imaging of neurotransmitters. **Bioanalysis**, v. 6, n. 4, p. 525-540, 2014.

GOMES, A. L. P.; BARBOSA, L. E. G. **Testes toxicológicos: uma abordagem sobre as principais técnicas aplicadas**. 2021. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia). Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2021.

GOMES, M. S. **Contributo da Química Forense na Detecção de Drogas de Abuso**. 2013. Dissertação (Mestrado em Química). Faculdade de Ciências, Universidade de Lisboa, Lisboa. 2013.

HE, K. *et al.* *In situ* detection and imaging of lysophospholipids in zebrafish using matrix-assisted laser desorption/ionization Fourier transform ion cyclotron resonance mass spectrometry. **Journal of Mass Spectrometry**, v. 56, n. 4, p. e4637, 2021.

BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. **Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica**. Porto Alegre: AMGH, 2018.

Jl, J. *et al.* LC–MS-MS Determination of 88 Psychotropic Drugs in 1,865 Hair Samples from Addicts in Drug Abstinence. **Journal of Analytical Toxicology**, v. 47, n. 1, p. 52-58, 2023.

LANARO, R. **Análise toxicológica de substâncias psicoativas em múltiplas matrizes biológicas: aplicação na investigação de tentativas de suicídio atendidas em unidade de emergência referenciada**. 2023. Tese (Doutorado em Farmacologia), Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2023.

LIECHTI, M. E. Modern clinical research on LSD. **Neuropsychopharmacology**, v. 42, n. 11, p. 2114-2127, 2017.

LIU, B. *et al.* Screening of potential chemical marker with interspecific differences in Pterocarpus wood and a spatially-resolved approach to visualize the distribution of the characteristic markers. **Frontiers in Plant Science**, v. 14, p. 1133848, 2023.

MACHADO, C. S.; MOURA, Talles Mendes de; ALMEIDA, Rogério José de. Medical students and drugs: Evidences of a serious problem. **Revista Brasileira de Educação Médica**, v. 39, n. 1, p. 159-167, 2015.

MARTINIS, B. S.; DORTA, D. J.; COSTA, J. L. **Toxicologia forense**. 1. ed. São Paulo: Editora Blucher, 2018.

MORISASA, Mizuki *et al.* Application of matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry imaging for food analysis. **Foods**, v. 8, n. 12, p. 633, 2019.

MELO, L. F.. A utilização da espectrometria de massa MALDI-TOF na identificação de microrganismos no controle de qualidade farmacêutico. 2014.

PALAMAR, J. J. *et al.* A comparison of the utility of urine-and hair testing in detecting self-reported drug use among young adult opioid users. **Drug and alcohol dependence**, v. 200, p. 161-167, 2019.

PASTERNAK, J. Novas metodologias de identificação de micro-organismos: MALDI-TOF. **Einstein (São Paulo)**, v. 10, p. 118-119, 2012.

PAVIA, D. L. *et al.* **Introdução à espectroscopia**. 5. ed. São Paulo: Cengage Learning Brasil, 2016.

PIMENTEL, D. M. *et al.* Rapid and simple voltammetric screening method for Lysergic Acid Diethylamide (LSD) detection in seized samples using a boron-doped diamond electrode. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 344, p. 130229, 2021.

POETZSCH, M. *et al.* Single hair analysis of small molecules using MALDI-triple quadrupole MS imaging and LC-MS/MS: investigations on opportunities and pitfalls. **Analytical chemistry**, v. 86, n. 23, p. 11758-11765, 2014.

PRAGST, F; BALIKOVA, M. A. State of the art in hair analysis for detection of drug and alcohol abuse. **Clínica química acta**, v. 370, n. 1-2, p. 17-49, 2006.

RODRIGUES, S. V. N. **Caracterização química e análise quimiométrica de amostras de cocaína apreendidas em Minas Gerais pelo Departamento de Polícia Federal**. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em Química). Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2010.

SANCHES, L. R. **Avaliação da redistribuição *post-mortem* de opiáceos através de determinação em humor vítreo e sangue cardíaco e periférico humanos**. Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.

SHAH, I. *et al.* A review of bioanalytical techniques for evaluation of cannabis (Marijuana, weed, Hashish) in human hair. **BMC chemistry**, v. 13, p. 1-20, 2019.

SHARMA, G. *et al.* Hair analysis and its concordance with self-report for drug users presenting in emergency department. **Drug and alcohol dependence**, v. 167, p. 149-155, 2016.

SHRESTHA, B. **Introduction to Spatial Mapping of Biomolecules by Imaging Mass Spectrometry**. Elsevier, 2021

SILVA, J. V. S. *et al.* LSD: de droga ilícita a possibilidade terapêutica para distúrbios psicológicos. 2021.

SIMÃO, A. Y. *et al.* An update on the implications of new psychoactive substances in public health. **International journal of environmental research and public health**, v. 19, n. 8, p. 4869, 2022.

SIMÕES, C. M O. *et al.* **Farmacognosia**. 1. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

SOUSA, D. V. **Anfetaminas: efeitos, mecanismo de ação, usos clínicos e de abuso**. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia). Universidade Federal de Campina Grande, Cuité, 2015.

TOMÉ, L. M. R. *et al.* Avaliação e padronização da técnica de espectrometria de massa do tipo MALDI-TOF para identificação de Basidiomicetos (Hymenochaetaceae e Polyporaceae) e prospecção de peptídeos bioativos. 2019.

UEKI, R.; FUKUSAKI, E.; SHIMMA, S. History of hair analysis by mass spectrometry imaging. **Journal of bioscience and bioengineering**, v. 133, n. 2, p. 89-97, 2022.

VALENTIM, N.; ALVES, P.; PINHEIRO, G. Tratamento Da Dependência Química Do Crack No Sistema Único De Saúde (SUS)(FARMÁCIA). **Repositório Institucional**, v. 1, n. 1, 2023.

VALÉRIO, A. T. C. **Anatomia e farmacologia das “drogas de abuso”**. 2014. Dissertação de Mestrado. Egas Moniz School of Health & Science (Portugal).

VINCENTI, M. *et al.* Application of mass spectrometry to hair analysis for forensic toxicological investigations. **Mass spectrometry reviews**, v. 32, n. 4, p. 312-332, 2013.

VREEKER, G. *et al.* O-and N-glycosylation analysis of cell lines by ultrahigh resolution MALDI-FTICR-MS. **International Journal of Mass Spectrometry**, v. 448, p. 116267, 2020.

ZHANG, Y. X.; ZHANG, Y. D.; SHI, Y. P. A reliable and effective sample preparation protocol of MALDI-TOF-MSI for lipids imaging analysis in hard and dry cereals. **Food Chemistry**, v. 398, p. 133911, 2023.

ZHU, X. *et al.* Advances in MALDI mass spectrometry imaging single cell and tissues. **Frontiers in Chemistry**, v. 9, p. 782432, 2022.

王昊阳 *et al.* Analysis of low molecular weight compounds by MALDI-FTICR-MS AND LIFE SCIENCES. 2011.