

**ORGANIZADORES**

DANIEL JUNQUEIRA DORTA

MAURICIO YONAMINE

JOSÉ LUIZ DA COSTA

BRUNO SPINOSA DE MARTINIS

---

# TOXICOLOGIA FORENSE

**Blucher**

Organizadores

Daniel Junqueira Dorta

Mauricio Yonamine

José Luiz da Costa

Bruno Spinosa De Martinis

# TOXICOLOGIA FORENSE

*Toxicologia forense*

© 2018 Daniel Junqueira Dorta, Mauricio Yonamine, José Luiz da Costa, Bruno Spinosa De Martinis (organizadores)

Editora Edgard Blücher Ltda.

Imagem da capa: iStockphoto

## Blucher

---

Rua Pedroso Alvarenga, 1245, 4° andar  
04531-934 – São Paulo – SP – Brasil

Tel.: 55 11 3078-5366

**contato@blucher.com.br**

**www.blucher.com.br**

Segundo o Novo Acordo Ortográfico, conforme  
5. ed. do *Vocabulário Ortográfico da Língua  
Portuguesa*, Academia Brasileira de Letras,  
março de 2009.

É proibida a reprodução total ou parcial por  
quaisquer meios sem autorização escrita da  
editora.

---

Todos os direitos reservados pela Editora  
Edgard Blücher Ltda.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)  
Angélica Ilacqua CRB-8/7057

---

Toxicologia forense / Daniel Junqueira Dorta... [et  
al.]. -- São Paulo : Blucher, 2018.  
750 p.

### Bibliografia

ISBN 978-85-212-1367-3 (impresso)

ISBN 978-85-212-1368-0 (e-book)

1. Toxicologia 2. Toxicologia forense I. Dorta, Daniel  
Junqueira

---

18-1646

CDD 614.13

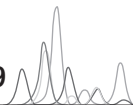
Índice para catálogo sistemático:

1. Toxicologia forense

# CONTEÚDO

CAPÍTULO 1   <b>INTRODUÇÃO À TOXICOLOGIA FORENSE E CONTEXTO HISTÓRICO</b> .....	21
CAPÍTULO 2   <b>CADEIA DE CUSTÓDIA E LABORATÓRIOS DE TOXICOLOGIA FORENSE</b> .....	41
CAPÍTULO 3   <b>TOXICOCINÉTICA</b> .....	55
CAPÍTULO 4   <b>FUNDAMENTOS EM TOXICODINÂMICA</b> .....	79
CAPÍTULO 5   <b>ETANOL</b> .....	101
CAPÍTULO 6   <b>SOLVENTES ORGÂNICOS</b> .....	129
CAPÍTULO 7   <b>COCAÍNA</b> .....	143
CAPÍTULO 8   <b>ANFETAMINA E DERIVADOS</b> .....	165
CAPÍTULO 9   <b>OPIÁCEOS E OPIOIDES</b> .....	179
CAPÍTULO 10   <b>MACONHA (CANNABIS SATIVA L.)</b> .....	201
CAPÍTULO 11   <b>ALUCINÓGENOS</b> .....	219

CAPÍTULO 12	<b>NOVAS SUBSTÂNCIAS PSICOATIVAS: CANABINOIDES SINTÉTICOS, DERIVADOS DA FENETILAMINA E DERIVADOS DA TRIPTAMINA.....</b>	<b>237</b>
CAPÍTULO 13	<b>BENZILPIPERAZINA E OUTRAS SUBSTÂNCIAS PSICOATIVAS DERIVADAS DO COMPOSTO QUÍMICO PIPERAZINA .....</b>	<b>255</b>
CAPÍTULO 14	<b>CATINONAS.....</b>	<b>265</b>
CAPÍTULO 15	<b>BARBITÚRICOS .....</b>	<b>277</b>
CAPÍTULO 16	<b>BENZODIAZEPÍNICOS .....</b>	<b>287</b>
CAPÍTULO 17	<b>ANTIDEPRESSIVOS .....</b>	<b>311</b>
CAPÍTULO 18	<b>CIANETO E MONÓXIDO DE CARBONO .....</b>	<b>329</b>
CAPÍTULO 19	<b>ELEMENTOS QUÍMICOS EM TOXICOLOGIA FORENSE .....</b>	<b>351</b>
CAPÍTULO 20	<b>AMOSTRAS BIOLÓGICAS EM ANÁLISES FORENSES: MATRIZES USUAIS (URINA E SANGUE) .....</b>	<b>381</b>
CAPÍTULO 21	<b>AMOSTRAS BIOLÓGICAS EM ANÁLISES FORENSES: MATRIZES BIOLÓGICAS ALTERNATIVAS .....</b>	<b>393</b>
CAPÍTULO 22	<b>ANÁLISE TOXICOLÓGICA SISTEMÁTICA .....</b>	<b>413</b>
CAPÍTULO 23	<b>TOXICOLOGIA <i>POST MORTEM</i> .....</b>	<b>431</b>
CAPÍTULO 24	<b>CORRELAÇÃO DE ACHADOS MACROSCÓPICOS, ANATOMOPATOLÓGICOS E TOXICOLÓGICOS .....</b>	<b>449</b>
CAPÍTULO 25	<b>TOXINAS COMO AGENTES DE ENVENENAMENTO .....</b>	<b>489</b>
CAPÍTULO 26	<b>INTOXICAÇÕES INTENCIONAIS POR PRAGUCIDAS.....</b>	<b>519</b>



CAPÍTULO 27   <b>TOXICOGENÉTICA FORENSE</b> .....	543
CAPÍTULO 28   <b>TOXICOLOGIA DO DESEMPENHO HUMANO: USO DE ÁLCOOL E OUTRAS DROGAS NO TRÂNSITO</b> .....	565
CAPÍTULO 29   <b>TOXICOLOGIA DO DESEMPENHO HUMANO: MEDICAMENTOS E TRÂNSITO</b> .....	575
CAPÍTULO 30   <b>TOXICOLOGIA DO DESEMPENHO HUMANO: CONTROLE DO USO DE DROGAS NO AMBIENTE DE TRABALHO</b> .....	585
CAPÍTULO 31   <b><i>DOPING</i> NO ESPORTE</b> .....	599
CAPÍTULO 32   <b>DROGAS FACILITADORAS DE CRIME</b> .....	633
CAPÍTULO 33   <b>ABORTIFACIENTES E EXPOSIÇÃO INFANTIL</b> .....	661
CAPÍTULO 34   <b>TOXICOLOGIA DE AGENTES QUÍMICOS DE GUERRA SOB A PERSPECTIVA DA CONVENÇÃO SOBRE A PROIBIÇÃO DE ARMAS QUÍMICAS</b> .....	685
CAPÍTULO 35   <b>ADULTERAÇÃO DE PRODUTOS</b> .....	697
CAPÍTULO 36   <b>TOXICOLOGIA AMBIENTAL FORENSE</b> .....	713
ANEXO   <b>FIGURAS COLORIDAS</b> .....	731

# INTRODUÇÃO À TOXICOLOGIA FORENSE E CONTEXTO HISTÓRICO

Carolina Dizioli Rodrigues de Oliveira

Cynthia de Carvalho Mantovani

Gabriela de Oliveira Silveira

Mauricio Yonamine



## 1.1 | INTRODUÇÃO

A toxicologia forense é definida como a aplicação da toxicologia para os propósitos da lei. Essa definição é, de fato, bastante ampla, e a aplicação mais comum da toxicologia forense é a identificação de substâncias que poderiam estar envolvidas em morte ou prejuízos à saúde de indivíduos ou ser a causa de danos à propriedade e ao ambiente. Embora a história da utilização de venenos pelo homem remonte a tempos antigos, até o Renascimento era muito difícil, se não impossível, comprovar um envenenamento por evidências científicas. Somente no século XIX a toxicologia forense emergiria como ciência. Nessa época, dois ilustres cientistas se destacaram em sua consolidação: Mathieu J. B. Orfila e Jean Servais Stas. As autópsias se tornaram mais populares, bem como os vários métodos de detecção de agentes tóxicos em amostras biológicas. Em 1814, Orfila, considerado o pai da toxicologia moderna, publicou o livro *Traité des poisons*, a primeira abordagem sistemática do estudo de substâncias químicas e seus efeitos nocivos. Stas, por sua vez, foi o primeiro a identificar e a isolar nicotina de tecidos de

uma vítima de um caso de envenenamento ocorrido em 1850, conferindo aspectos de química analítica à toxicologia forense. Desde então, muito se evoluiu do ponto de vista tecnológico, o que tem possibilitado aos toxicologistas utilizar modernas técnicas analíticas para a identificação de substâncias em casos forenses. Atualmente, os achados toxicológicos são utilizados em processos criminais como forma de auxiliar o sistema judiciário. Neste capítulo, serão abordados os aspectos históricos da toxicologia forense, bem como os principais conceitos e as áreas de atuação.

## 1.2 | CONTEXTO HISTÓRICO

Com base na exploração do ambiente e na procura por alimentos, o homem observou a cura ou os efeitos nocivos advindos de minerais, plantas, insetos e animais, percebendo, por exemplo, que a picada de certos insetos e répteis promovia doenças ou levava à morte. Dessas constatações, foi uma progressão natural o uso de venenos para a caça, contra inimigos numa guerra ou para promover homicídios [1].

O primeiro uso de venenos em flechas provavelmente ocorreu durante a Idade Mesolítica. As

evidências arqueológicas não são conclusivas, mas é possível que os caçadores de Masai, que viviam na região do atual Quênia em 18000 a.C., usassem venenos em suas flechas [2].

Na Idade Antiga, a medicina egípcia era fortemente fundamentada no trabalho de “deuses” e na presença de “maus espíritos” em casos de doença. Uma parte da medicina egípcia, porém, era baseada na experimentação e na observação, incluindo o efeito de venenos. A primeira lista de venenos e antídotos de que se tem conhecimento foi escrita entre 3500 e 3000 a.C. por Menés, faraó egípcio, que estudou os efeitos de alguns venenos e plantas medicinais. Do Antigo Egito também foi descoberto o papiro de Ebers, um dos mais antigos tratados médicos da história da humanidade (datado de 1500 a.C.). Nele estão contidas informações sobre costumes, práticas e tradições daquele povo, além de uma lista de medicamentos e cerca de oitocentas receitas, algumas das quais apresentam informações sobre venenos, como cicuta, acônito e ópio, e alguns metais pesados [1,2]. Os egípcios também usavam compostos químicos na aplicação da justiça. Na “penalidade do pêssego”, os acusados ingeriam um destilado de caroços esmagados de pêssego (que, sabe-se agora, são ricos em ácido prússico ou cianídrico). Se o acusado morresse, presumia-se a culpa; se sobrevivesse, era inocentado. Esse uso de compostos químicos na aplicação da justiça continuou em outras culturas ao longo dos anos (entre gregos e romanos, por exemplo), chegando até os dias de hoje [1,3,4].

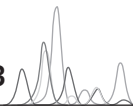
Na China, em meados de 2735 a.C., o imperador Shen Nung, considerado pai da medicina e da agricultura chinesas, publicou um trabalho de quarenta volumes que continha plantas medicinais e tóxicas, com seus efeitos e possíveis antídotos. Substâncias com propriedades terapêuticas e tóxicas eram apresentadas em conjunto, renunciando o conceito de que a dose diferenciava veneno de remédio [1,5].

Dos gregos, herdamos a palavra *toxicon*. Toxicologia, tóxico e intoxicação são palavras da língua portuguesa originadas a partir desse radical e usadas para referir-se a venenos [1]. Os gregos marcaram fortemente a história da medicina e da toxicologia. Eles tinham listas de venenos e antídotos, com amplo conhecimento de plantas e metais tóxicos. Contribuíram significativamente para o avanço dessa disciplina, tendo feito descrições detalhadas sobre os efeitos de diversas substâncias no organismo humano, seus antídotos e princípios de conduta em casos de envenenamento. Muitas figuras míticas e históricas tam-

bém protagonizaram eventos envolvendo toxicologia na Grécia Antiga. Na mitologia, por exemplo, a mortal Medeia era uma feiticeira, ligada à deusa da bruxaria, Hécate. Ela usou a planta açafraão-do-prado (*Colchium autumnale*), conhecida como colchicina, na tentativa de envenenar seu enteado Teseu [3,5]. Olímpia, mãe de Alexandre, o Grande (356-323 a.C.), e esposa de Filipe II da Macedônia, foi considerada a envenenadora mais famosa da Grécia. Os gregos também executavam condenados utilizando venenos, sendo Sócrates (c. 470-399 a.C.) uma das vítimas mais famosas. O filósofo foi considerado culpado dos crimes de não aceitar os deuses reconhecidos pelo Estado e de introduzir divindades novas, além de corromper a juventude. Morreu no cumprimento de sua sentença, bebendo calmamente uma taça contendo cicuta. Já Pitágoras de Samos (c. 570-c. 496 a.C.) foi o primeiro grego a ter influência na toxicologia como ciência. Embora seja mais conhecido como o matemático que desenvolveu a teoria dos números e fundador da aritmética, ele também realizou estudos sobre efeitos de metais (chumbo, cobre, estanho, ferro, mercúrio, prata, ouro) no corpo humano [1,3,5]. Hipócrates (460-377 a.C.) forneceu contribuições que foram bastante relevantes para o avanço da medicina. Direcionou os conhecimentos em saúde para o caminho científico, rejeitando a superstição e as práticas mágicas. Desenvolveu uma lista de substâncias tóxicas e de princípios de toxicologia clínica relacionados à biodisponibilidade e à superdosagem. Aristóteles (384-322 a.C.), conhecido filósofo grego, aluno de Platão e professor de Alexandre, o Grande, descreveu a preparação de flechas com veneno pelos citas, antigo povo iraniano, usando um fluido com a combinação de sangue em decomposição e um líquido de putrefação de cobras. Teofrasto (c. 372-c. 287 a.C.), aluno de Aristóteles, incluiu inúmeros trabalhos sobre venenos de plantas (*De Historia Plantarum*), bem como o reconhecimento de alimentos adulterados [1,3,5].

Ainda na Idade Antiga, Mitrídates (c. 132-63 a.C.), rei do Ponto (atual Turquia), tinha a reputação de conhecer mais sobre venenos e antídotos que qualquer outra pessoa de sua época. Por temer a possibilidade de ser assassinado por envenenamento, ele experimentava venenos e antídotos em si próprio e também em prisioneiros. Como medida de proteção, tomava venenos diariamente; iniciou com pequenas doses e aumentou gradativamente a quantidade, com o intuito de adquirir tolerância polivalente. O *mithridatum*, seu “antídoto universal”, era





ingerido diariamente após o café da manhã para prevenção de um possível envenenamento. Após ser derrotado pelo romano Pompeu, tentou suicidar-se com um veneno, mas fracassou devido à suposta resistência adquirida. Forçou, então, um de seus soldados a matá-lo com uma espada [1,4,6].

O povo romano também tinha um intenso interesse em venenos. Registros de cerca de 400 a.C. indicam que envenenamentos eram comuns, tanto em casos de suicídio quanto em assassinatos. A primeira lei contra envenenamentos, *Lex Cornelia de sicariis et veneficis* (Lei Cornélia sobre apunhaladores e envenenadores), foi proposta pelo ditador Cornélio Sula e promulgada em 82 a.C., estabelecendo pena de morte aos infratores. O médico Aurelius Cornelius Celsus (c. 25 a.C.-c. 50 d.C.), autor do primeiro tratado médico romano (*De Medicina*), descreveu os clássicos sinais de inflamação (dor, calor, tumor e rubor) e deixou, como contribuição para a toxicologia, uma lista de venenos, antídotos e procedimentos nos casos de envenenamento [1,4,7]. A primeira classificação de agentes tóxicos segundo sua origem (animal, mineral ou vegetal) foi feita por Dioscórides (40-90 d.C.), médico farmacologista grego que desenvolveu seus trabalhos em Roma, na época do imperador Nero. Outra importante figura da antiguidade romana, Galeno (129-216 d.C.), segundo médico mais importante para o desenvolvimento da medicina após Hipócrates, foi pioneiro na prática de experimentação nas ciências da saúde. Entre outras atividades, mencionou a fórmula *theriac* (palavra grega para “antídoto”), uma mistura de mais de cem plantas, sais e mingau de aveia, usada no tratamento de picada de aranhas, escorpiões e serpentes. Elaborou uma lista de formulações vegetais, conhecidas como fórmulas galênicas, compostas de mel e vinho. Introduziu a alopatia e os primeiros conceitos de vigilância sanitária, advertindo sobre adulterações de ervas e especiarias [1].

Com o declínio e a queda do Império Romano, em 476 d.C., tem início a Idade Média; nesse momento, a Europa perdeu contato com grande parte de sua herança médica. A Igreja tornou-se o centro intelectual do continente, e a doença passou a ser vista como uma condição causada por forças sobrenaturais ou punição divina, de modo que a cura seria realizada somente por homens santos [1,4,7].

Ao mesmo tempo em que a Europa se afastava da medicina, uma nova civilização surgia a leste. Influenciado por ensinamentos gregos, o povo árabe destacava-se por descobertas na química. Foram os

inventores dos processos de destilação, sublimação e cristalização. Gerber (705-769), pai da alquimia árabe, descobriu o mercúrio, produziu sulfeto de arsênico e escreveu o primeiro tratado farmacológico em árabe. Avicena (980-1037), nascido em Afshana, uma cidade de Bukhara (sul da Rússia atual), foi conhecido como o “príncipe dos médicos” e escreveu a obra *O cânone da medicina*. Sua contribuição para a toxicologia abrange a descrição de mecanismos de ação de venenos, incluindo a neurotoxicidade e os efeitos no metabolismo. Entre outras receitas, ele indicava a pedra de bezoar (secreções biliares de bode) como antídoto para envenenamentos e para prevenção de doenças. Seu *Cânone* foi traduzido para o latim no século XIII, influenciando intensamente os trabalhos farmacêuticos de toda a Europa até o século XVII [1,3].

O frade dominicano Alberto Magno (c. 1200-1280) escreveu extensamente sobre a compatibilidade da religião e da ciência e também isolou o arsênico em 1250. Em 1275, o químico espanhol Raimundo Lilius descobriu o éter, chamando-o de vitriol doce. César Bórgia (1475-1507), junto com seu pai, Rodrigo Bórgia, promoveu envenenamentos de diversas pessoas na Itália para obter ganhos políticos e financeiros. Eles usavam uma cocção de arsênico conhecida como *la cantarella*. Na mesma época, Leonardo da Vinci (1452-1519) realizou diversos estudos de bioacumulação de venenos em animais [1,3,5,8,9].

Uma figura importante na história da ciência e da medicina no final da Idade Média foi o renascentista Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim (1493-1541), conhecido como Paracelsus, nascido em Einsiedeln, Suíça. Foi médico, alquimista, químico e astrólogo, tendo sido essencial para o desenvolvimento da ciência nos séculos XVII e XVIII. Paracelsus estabeleceu alguns estudos com princípios que permanecem até hoje na estrutura da toxicologia, da farmacologia e da terapêutica. Determinou o agente tóxico primário como uma entidade química e afirmou que: (1) a experimentação é essencial no exame das respostas aos produtos químicos; (2) deve-se fazer distinção entre as propriedades terapêuticas e tóxicas de produtos químicos; (3) essas propriedades nem sempre são distinguíveis, exceto pela dose; (4) pode-se verificar um grau de especificidade de produtos químicos e os seus efeitos terapêuticos ou tóxicos. Estes princípios levaram Paracelsus a articular a relação dose-resposta como baluarte da toxicologia. Embora Ulrich Ellenbog (1435-1499) já tivesse escrito, em 1480, sobre a

toxicidade do mercúrio e chumbo em minas de extração de metais, o trabalho de Paracelsus, *On the miners' sickness and other diseases of the miners* (1567), foi o estudo mais completo até então realizado sobre toxicologia ocupacional, relatando sintomas e tratamento, bem como prevenção de doenças [1,5,6,10].

Baseados nos conceitos de Paracelsus, outros pesquisadores também desenvolveram importantes experimentos, como é o caso de Bernardino Ramazzini (1633-1714), que descreveu, de forma compreensiva, sistemática e detalhada, problemas de saúde do trabalhador em seu *Discourse on the disease of workers*; e de Felice Fontana (1730-1805) que estudou a ação fisiológica de venenos, principalmente de cobras, discorrendo sobre conceitos de toxicidade em órgãos-alvo e toxicidade secundária [1,5,6,10].

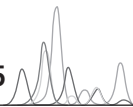
A toxicologia forense, a aplicação de técnicas analíticas para a detecção de compostos tóxicos e as autópsias tiveram início com o austríaco Joseph Jacob Plenck (1735-1807), que, em seu texto *Elementa medicinae et chirurgiae forensis*, expõe que a única prova de intoxicação se dá pela identificação do agente tóxico em órgãos do indivíduo exposto. Embora esse seja o princípio básico de toxicologia forense, só foi aceito após o trabalho do espanhol Mathieu Joseph Bonaventura Orfila (1787-1853). Orfila, pai da toxicologia moderna, estudou medicina em Paris e era professor particular de química. Com apenas 26 anos, em 1814, publicou o famoso livro *Traité des poisons*, uma combinação de toxicologia forense, toxicologia clínica e química analítica. Sua revolucionária obra descreve observações de sintomas de diversos tipos de envenenamentos, apresentando efeitos dos venenos no organismo, seus mecanismos de ação e as formas de detectá-los. Apresentava propriedades químicas, físicas, fisiológicas e tóxicas de cada composto estudado, além dos métodos de tratamento e sua identificação. Orfila identificou arsênico em uma variedade de espécimes *post mortem* e afirmou que os venenos precisam ser absorvidos para manifestar seus efeitos tóxicos. Seus achados foram precursores das modernas toxicocinética e toxicodinâmica [1,5,6,8,10,11]. Em 1851, Jean Servais Stas (1813-1891), um químico belga, desenvolveu o primeiro método para extração de alcaloides de espécimes biológicos. Com esse método, foi capaz de detectar nicotina de várias amostras *post mortem* de um famoso caso no qual a vítima, Gustave Fougny, havia sido envenenada por seu cunhado. Em 1856, o pro-

cedimento de Stas foi modificado pelo farmacêutico alemão Friedrich J. Otto. Esse procedimento modificado, conhecido como método Stas-Otto, é considerado a base para a extração atual de alcaloides de matrizes biológicas [11,12].

De fato, avanços em toxicologia forense surgem em paralelo com avanços em química analítica. Porém, poucos progressos sobre a compreensão dos mecanismos de ação dos agentes tóxicos ocorreram no mesmo período. A chamada "Era da Toxicologia Mecanística" iniciou-se com estudos de François Magendie (1783-1855) e de seu aluno Claude Bernard (1813-1878). Magendie descreveu os mecanismos de ação da estricnina e da emetina, incluindo a dinâmica do movimento através de membranas. Bernard introduziu o conceito de toxicidade de compostos em órgãos-alvo, demonstrando que o princípio básico de toxicologia e farmacologia são idênticos, e mostrou que fármacos e outros compostos químicos podem modificar a função e a estrutura dos tecidos. Os estudos mecanicistas foram enriquecidos com os trabalhos do alemão Paul Ehrlich (1854-1915), que propôs o conceito de receptor como local específico de interações químico-biológicas [1,5,10].

A toxicologia evoluiu rapidamente durante o século XX. As controvérsias sobre patentes médicas e venda de produtos de segurança questionável foram seguidas pelos rápidos avanços nos métodos de química analítica que fomentaram os avanços na toxicologia forense (Quadro 1.1) [3]. Em 1915, a Guerra Química era uma realidade. O alemão Fritz Haber (1868-1934) desenvolveu os gases cloro e cianeto. Na Primeira Guerra Mundial, houve uso contínuo de fumaças e gases irritantes. Em 1925, foi assinado o Protocolo de Genebra, acordo que proibia o uso de armas químicas. Ele foi atualizado em 1993, com a Convenção de Armas Químicas, que também proibiu o desenvolvimento, produção, armazenagem e utilização de armas químicas, bem como determinou sua destruição [1,6,7].

O crescimento exponencial desta ciência pode ser atribuído à época da Segunda Guerra Mundial, quando se aumentou a produção de drogas, praguicidas, armamentos, fibras sintéticas e substâncias químicas de uso industrial [3]. Nesse período, as autoridades nazistas usaram cianeto e monóxido de carbono para matar milhões de judeus e outros grupos. Entre 1942 e 1945, chegaram a produzir 12 mil toneladas de tabun (etil-N-dimetil-fosforamidocianidato), inseticida organofosforado, neurotóxico ini-



bidor da acetilcolinesterase, que, felizmente, não chegaram a ser utilizadas [1,5].

Durante a guerra entre Irã e Iraque (1980-1988), ataques químicos de destruição em massa foram realizados pelos iraquianos, que usaram gran-

de quantidade de gás mostarda e tabun, assassinando cerca de 7 mil iranianos; os sobreviventes permaneceram com problemas de saúde muito tempo depois do ataque [1,5].

**Quadro 1.1** Breve histórico da evolução das técnicas analíticas para detecção de compostos químicos de interesse na toxicologia

ANO	TÉCNICA ANALÍTICA
< 1960	Testes colorimétricos e de microcristais
	Microscopia térmica, pontos de fusão, cromatografia em papel
1960	Espectrofotometria UV-Vis
	Espectrometria de infravermelho
	Espectrometria de ressonância magnética nuclear
1970	Cromatografia em camada delgada
	Cromatografia gasosa
	Cromatografia líquida de alta <i>performance</i>
1980	Imunoensaios
	Cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas
	Cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas
	Eletroforese capilar
2000	Cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas no modo tandem
	Cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas por tempo de voo
	Cromatografia líquida acoplada ao detector de nitrogênio por quimioluminescência
2005	Coleta da fração corrida em LC/MS-MS e subsequente reanálise com infusão por <i>chip</i> em vários tipos de analisadores de massas

**Fonte:** extraído de [62].

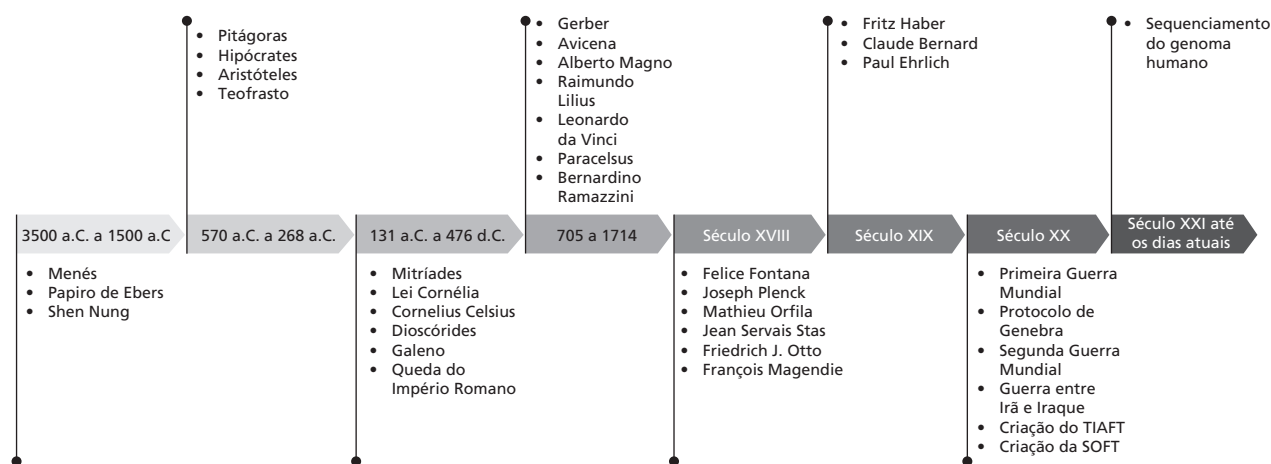
O enorme e ainda crescente número de substâncias químicas produzidas pelo homem no ambiente ao qual estamos potencialmente expostos impulsionou muito a toxicologia. Isso também demandou estudos organizados das substâncias tóxicas pelas indústrias que as produzem, bem como impôs a necessidade de legislação que as controle, o que, por sua vez, resultou no estabelecimento de agências regulatórias governamentais para implementação da legislação resultante [13]. Ainda nesse contexto, estudos de avaliação de risco, além de estudos de carcinogenicidade, mutagenicidade e teratogenicidade de substâncias químicas, foram conduzidos em todo o mundo. Em 1963, foi fundada em Londres The International Association of Forensic Toxicologists (TIAFT) e, em 1970, foi fundada por um grupo de toxicologistas forenses a Society of Forensic Toxicologists (SOFT) [1,7-9].

Contudo, até o século XX, a toxicologia forense limitava-se a estabelecer a origem tóxica de um determinado crime; o “toxicologista” atuava diretamente no cadáver, com a mera intenção de pesquisa e identificação do agente. Atualmente, o campo de ação dessa ciência é mais vasto, estendendo-se de perícias no vivo e no cadáver até circunstâncias de saúde pública, tais como aspectos da investigação relacionados à eventual falsificação ou adulteração de medicamentos e de acidentes químicos de massa [14].

No século XXI, o sequenciamento do genoma humano e do genoma de vários outros organismos afetou marcadamente todas as ciências biológicas – e a toxicologia não é exceção [3]. A análise farmacogenética em contextos forenses e, especialmente, em toxicologia *post mortem* pode revelar novos aspectos na rotina forense. Portan-

to, uma abordagem de análise molecular, incluindo a genotipagem de DNA, juntamente com análises forenses e toxicológicas, deve ser vista como um progresso [15]. Na Figura 1.1, mostra-se a linha do tempo com os principais nomes e acontecimentos históricos que influenciaram a toxicologia forense.

A toxicologia, portanto, tornou-se uma ciência que reúne muitas disciplinas, entre as quais algumas que pareciam tão diferentes em outro momento histórico, como é o caso de química analítica, bioquímica e genética. Ela é, certamente, um campo em constante evolução; será interessante ver o que o futuro irá trazer [10].



**Figura 1.1** Linha do tempo resumida com as principais figuras e os fatos históricos que influenciaram a toxicologia forense.

### 1.3 CONCEITOS

Toxicologia é a ciência que estuda os efeitos nocivos de substâncias químicas em organismos vivos, apresentando, portanto, ampla aplicação. Entre essas aplicações, a toxicologia forense é o ramo que se utiliza dos princípios fundamentais da toxicologia com o objetivo de auxiliar no esclarecimento de fatos que apresentem interesse médico-legal [16].

Nesse sentido, o escopo do toxicologista forense engloba a detecção, a identificação e a quantificação de xenobióticos possivelmente envolvidos, de forma parcial ou total, nas circunstâncias que levaram à instauração de um inquérito. Para isso, são utilizadas matrizes biológicas ou não biológicas, as quais passam por processos de extração e são posteriormente submetidas a procedimentos analíticos que irão fornecer resultados acerca da presença ou da ausência de determinada substância, bem como de sua quantidade em alguns casos específicos.

Cabe também ao toxicologista a interpretação dos resultados obtidos, correlacionando-os com dados científicos e fornecendo, assim, respaldo para os achados laboratoriais que serão utilizados como provas jurídicas [17].

Para melhor compreensão dos diferentes aspectos relacionados à prática do toxicologista forense, os conceitos aqui abordados serão divididos didaticamente em terminologia, aspectos gerais das análises forenses e áreas de aplicação.

### 1.4 TERMINOLOGIA

Antes da discussão acerca das aplicações da toxicologia forense, é importante definir e contextualizar os termos utilizados para designar os tipos de substâncias pertinentes às análises forenses. Adiante, seguem os mais relevantes:

- Agente tóxico: é utilizado para definir qualquer composto de origem animal, mineral, vegetal ou sintética, capaz de provocar prejuízo a um organismo vivo, que pode resultar em alterações funcionais ou morte.
- Veneno: termo utilizado popularmente para designar compostos químicos – ou a mistura deles – que, mesmo quando administrados em baixas doses, causam intoxicação ou morte.
- Fármaco: substância de estrutura química definida, utilizada com o objetivo de obter efeitos benéficos ao organismo, devido à sua



capacidade de modificar o sistema fisiológico ou o estado patológico.

- d) Droga: popularmente, também se refere a medicamentos, assim como o termo fármaco; mas, diferente deste, cientificamente, esse termo não traz nenhum significado quanto à qualidade do efeito. Para a melhor compreensão da diferença entre os termos “fármaco” e “droga”, pode-se tomar como exemplo a diferença entre ópio e morfina. O ópio é uma droga de abuso obtida pela secagem e a pulverização do exsudato leitoso das sementes da papoula, contendo quantidade considerável de alcaloides, entre os quais a morfina; esta, por sua vez, é um composto químico de estrutura definida que apresenta aplicabilidade terapêutica no combate à dor visceral e à dor intensa, sendo designada, portanto, como fármaco.
- e) Xenobiótico: refere-se aos compostos químicos qualitativa ou quantitativamente estranhos ao organismo. Inseticidas, como os organofosforados e os carbamatos, são compostos que não apresentam papel fisiológico para o ser humano, sendo qualitativamente estranhos a seu organismo. Por outro lado, metais como ferro e manganês são essenciais em diversos processos fisiológicos, mas a exposição a concentrações elevadas desses elementos pode causar intoxicação com danos irreversíveis ao organismo, o que os caracteriza como xenobióticos no aspecto quantitativo da exposição [18].

No que se refere aos métodos analíticos empregados em análises toxicológicas, é necessário diferenciar e definir os termos “detecção”, “identificação” e “quantificação”.

- a) Detecção: é realizada por técnicas de triagem e não fornece resultados conclusivos sobre a presença ou a ausência do agente químico e seus produtos de biotransformação na amostra.
- b) Identificação: diferentemente da detecção, a identificação gera resultados específicos, com a utilização de métodos físico-químicos que permitem a elaboração de um laudo conclusivo.
- c) Quantificação: processo pelo qual a quantidade de uma determinada substância é medida de forma precisa.

A interpretação conjunta dos resultados obtidos na identificação e na quantificação, em concordância com dados científicos, irá auxiliar na resposta às perguntas levantadas no inquérito judicial [19].

## 1.5 ASPECTOS GERAIS DAS ANÁLISES TOXICOLÓGICAS FORENSES

A exposição a xenobióticos pode levar a alterações bioquímicas que, em determinadas doses e sob determinadas condições de exposição, promovem desequilíbrio fisiológico, denominado intoxicação. Na maioria dos casos de intoxicação, os sintomas e as lesões teciduais decorrentes da exposição são inespecíficos, impossibilitando a identificação direta do agente tóxico envolvido. Nesses casos, a presença de compostos tóxicos em diferentes tecidos só pode ser determinada por meio de métodos analíticos que possibilitem o isolamento, a identificação e a quantificação do agente [20].

Para a determinação dos agentes envolvidos em intoxicações, são utilizadas matrizes biológicas que consistem em porções de tecidos ou fluidos biológicos coletados sob condições padronizadas [21]. É importante ressaltar que, além das análises em matrizes biológicas, a toxicologia forense também abrange situações nas quais, devido ao interesse judicial, são analisadas amostras não biológicas. Pode-se citar como exemplo análises de solo e água, nos casos de contaminações ambientais; análise de comprimidos, em casos de suicídio ou de adulteração de medicamentos; e a detecção de vestígios de drogas ilícitas em objetos presentes na cena do crime.

A escolha da matriz biológica a ser utilizada em análises forenses deve levar em conta a disponibilidade da amostra e o tipo de exposição. Nos casos de exposição aguda, como a dopagem no esporte, a tentativa de suicídio ou o monitoramento da farmacodependência, sangue, urina e saliva podem ser as matrizes mais adequadas para as análises. Ainda com relação à exposição aguda, o ar exalado é uma amostra bastante utilizada para comprovar a ingestão de bebidas alcoólicas por parte dos condutores de veículos automotores. Diferentemente, para avaliação da exposição crônica a agentes tóxicos, como em alguns casos de envenenamento por arsênico, cabelos e unhas são matrizes consideradas mais adequadas, por fornecerem informações de período mais longo de exposição. Além das amostras anteriormente citadas, mecônio e cordão umbilical são matrizes que permitem acessar informações acerca da exposição crônica *in utero* a agentes tóxicos.

Outro importante aspecto a ser considerado nas análises forenses é a biotransformação. Os xenobióticos são quimicamente modificados no organismo de modo contínuo, na tentativa de tornar o composto mais hidrossolúvel e possibilitar sua maior eliminação [18]. Esse processo é denominado biotransformação, sendo que o período decorrido entre a administração ou a ingestão da substância e a coleta das amostras determina quais analitos poderão ser identificados, já que, em alguns casos, o produto de biotransformação é o único indício da exposição a determinado agente tóxico [12]. Dessa maneira, é essencial que o toxicologista tenha conhecimento das diferentes vias de biotransformação, possibilitando a condução correta das análises, assim como a interpretação adequada dos resultados [20].

A aplicação de métodos analíticos em diferentes tipos de amostras requer, inicialmente, que a coleta, o acondicionamento, o transporte e o armazenamento sejam realizados de forma adequada, garantindo assim estabilidade e preservação de suas características e evitando possíveis contaminações [21]. Além disso, todo o histórico da amostra deve ser documentado, permitindo a rastreabilidade da matriz, assim como de sua manipulação. Esse processo é denominado cadeia de custódia e é essencial para confiabilidade dos resultados apresentados em um tribunal [22].

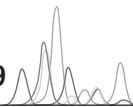
A identificação de um agente tóxico desconhecido em uma matriz biológica é tarefa desafiadora para o toxicologista, devido, em parte, à necessidade de métodos que possibilitem a detecção, a identificação e a quantificação simultâneas de diferentes classes de substâncias [23,24]. Além disso, as matrizes biológicas utilizadas em análises toxicológicas geralmente são complexas, e a concentração das substâncias em tais amostras é relativamente baixa. Por esses motivos, o toxicologista deve receber dados detalhados do caso em questão, possibilitando o planejamento da investigação a ser conduzida. Características do indivíduo, como sexo, idade, peso, histórico medicamentoso e de saúde, ocupação, assim como o detalhamento dos achados da autópsia e das circunstâncias que levaram à suspeita do envolvimento de um agente tóxico, são algumas das informações relevantes que devem ser fornecidas ao responsável pelas análises [24].

Geralmente, ensaios de triagem para diferentes substâncias tóxicas são utilizados no início da investigação. Esses ensaios são testes qualitativos que possibilitam determinar a presença ou a ausência de

algum agente tóxico na amostra biológica. Ou seja, permitem a detecção do agente sem, entretanto, identificá-lo conclusivamente [24]. Na maioria das vezes, dispensam etapas de purificação da matriz, apresentando vantagens como rapidez, simplicidade e baixo custo em relação a outras técnicas analíticas, como os métodos cromatográficos [12]. A sensibilidade desses procedimentos deve ser adequada aos seus propósitos, sendo sua aplicação validada para a matriz biológica utilizada nas análises e apresentando limite de detecção que contemple as concentrações geralmente encontradas na amostra [25]. Entretanto, devido a sua baixa especificidade, apresentam limitações, não podendo ser utilizados como único teste na liberação de um laudo criminal.

Os testes de triagem mais utilizados em análises toxicológicas são os imunoenaios. Alguns foram desenvolvidos para detecção de um único composto, mas geralmente identificam, simultaneamente, diferentes grupos de substâncias, como anfetaminas, opiáceos, barbitúricos, benzodiazepínicos etc. [16]. Os imunoenaios baseiam-se no princípio de competição entre antígenos pelo sítio de ligação de um anticorpo específico. Os testes comerciais apresentam, em sua composição, o anticorpo e um antígeno marcado, sendo este último constituído pela droga de abuso conjugada a uma enzima, radioisótopo ou grupo emissor de fluorescência. Quando se adiciona a amostra ao imunoenasão, o antígeno marcado e o antígeno presente na amostra competem pelo sítio de ligação do anticorpo, fornecendo, assim, uma resposta específica. Baseando-se no sinal obtido mediante a análise por comparação com uma amostra de concentração conhecida e padronizada, é possível determinar se a amostra em questão é positiva ou negativa [26].

Uma das primeiras ferramentas utilizadas por toxicologistas na identificação de agentes tóxicos foram os testes colorimétricos. Atualmente, são aplicados principalmente nos casos de análises de pós e comprimidos, mas também podem ser utilizados na identificação de compostos presentes em algumas matrizes biológicas, como urina e conteúdo estomacal. Os testes colorimétricos possibilitam a detecção de compostos tóxicos por meio da interação com grupos funcionais presentes na estrutura química dos compostos, resultando numa cor característica que possibilita a interpretação dos resultados. Análogos aos imunoenaios, eles têm como vantagens a facilidade de execução e o baixo custo, assim como o uso reduzido de reagentes. São empregados na identificação de grupos de xenobióticos, como me-



tais, álcoois, canabinoides, opiáceos, cocaína, benzodiazepínicos, barbitúricos, anfetaminas etc. [27].

Além dos imunoenaios e dos testes colorimétricos, existem outros métodos aplicados na triagem de xenobióticos. A cromatografia gasosa (*gas chromatography*, GC), acoplada a diferentes tipos de detectores, também é uma técnica amplamente utilizada nos laboratórios de toxicologia. O detector nitrogênio-fósforo (*nitrogen-phosphorus detector*, NPD), por exemplo, apresenta compatibilidade com grande parte dos agentes tóxicos analisados em toxicologia forense, já que muitas das substâncias de interesse forense contêm átomos de nitrogênio em sua estrutura, importante requisito para aplicação dessa técnica [28]. Esse tipo de detector é particularmente útil em análises de praguicidas que apresentam átomos de fósforo, assim como para triagem de fármacos de caráter básico que apresentam grupamentos amina [28,29].

Além do NPD, o detector por ionização em chama (*flame ionization detector*, FID) também é bastante empregado, associado à cromatografia gasosa, na triagem de compostos tóxicos voláteis em amostras biológicas. O FID permite a detecção de diversas classes de compostos por meio da oxidação dos efluentes da coluna cromatográfica e, apesar de apresentar seletividade e sensibilidade inferiores ao NPD, é bastante utilizado em análises de álcoois e outros compostos voláteis, em associação com extração por *headspace*, como será explicado adiante [29].

Apesar de os resultados dos testes de triagem serem reportados no relatório final das análises, sua aplicação está limitada a nortear as técnicas empregadas subsequentemente nas análises confirmatórias. Os procedimentos analíticos confirmatórios possibilitam a identificação dos xenobióticos envolvidos na intoxicação, fornecendo resultados inequívocos que poderão ser utilizados como provas no inquérito judicial. De acordo com o *Guia para laboratórios forenses*, elaborado pela SOFT e pela *American Academy of Forensic Sciences* (AAFS), sempre que possível, o teste confirmatório deve apresentar maior especificidade que aquele utilizado na triagem. Além disso, é indicado que a análise confirmatória seja realizada utilizando-se técnica de princípios físico-químicos diferentes daqueles do exame de triagem [25]. Para isso, utilizam-se detectores ou até mesmo colunas cromatográficas distintas, sendo que, no último caso, o tempo de retenção das substâncias deve apresentar diferença significativa entre os testes de triagem e a metodologia confirmatória [12].

Diversos procedimentos analíticos podem ser utilizados nas análises toxicológicas confirmatórias. Geralmente, utiliza-se uma combinação de métodos cromatográficos, empregados para separação dos compostos presentes na amostra, e espectroscópicos, para detecção e identificação dos compostos separados anteriormente. Entre as técnicas cromatográficas mais empregadas, pode-se citar a cromatografia em camada delgada (*thin layer chromatography*, TLC), a eletroforese capilar (*capillary electrophoresis*, CE), a cromatografia gasosa e a cromatografia líquida (*liquid chromatography*, LC). No que se refere aos métodos espectroscópicos, detectores por absorção molecular no ultravioleta, visível e infravermelho, bem como a espectrometria de massas, são os mais utilizados [31].

Atualmente, a cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (*gas chromatography-mass spectrometry*, GC-MS) e a cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas (*liquid chromatography-mass spectrometry*, LC-MS) são as técnicas mais recomendadas para análises confirmatórias. Isso se deve à alta especificidade das técnicas, atendendo, assim, aos requisitos das análises toxicológicas confirmatórias no âmbito forense [19]. Abaixo, serão abordados, sucintamente, os princípios pertinentes às cromatografias gasosa e líquida, assim como os princípios da espectrometria de massas.

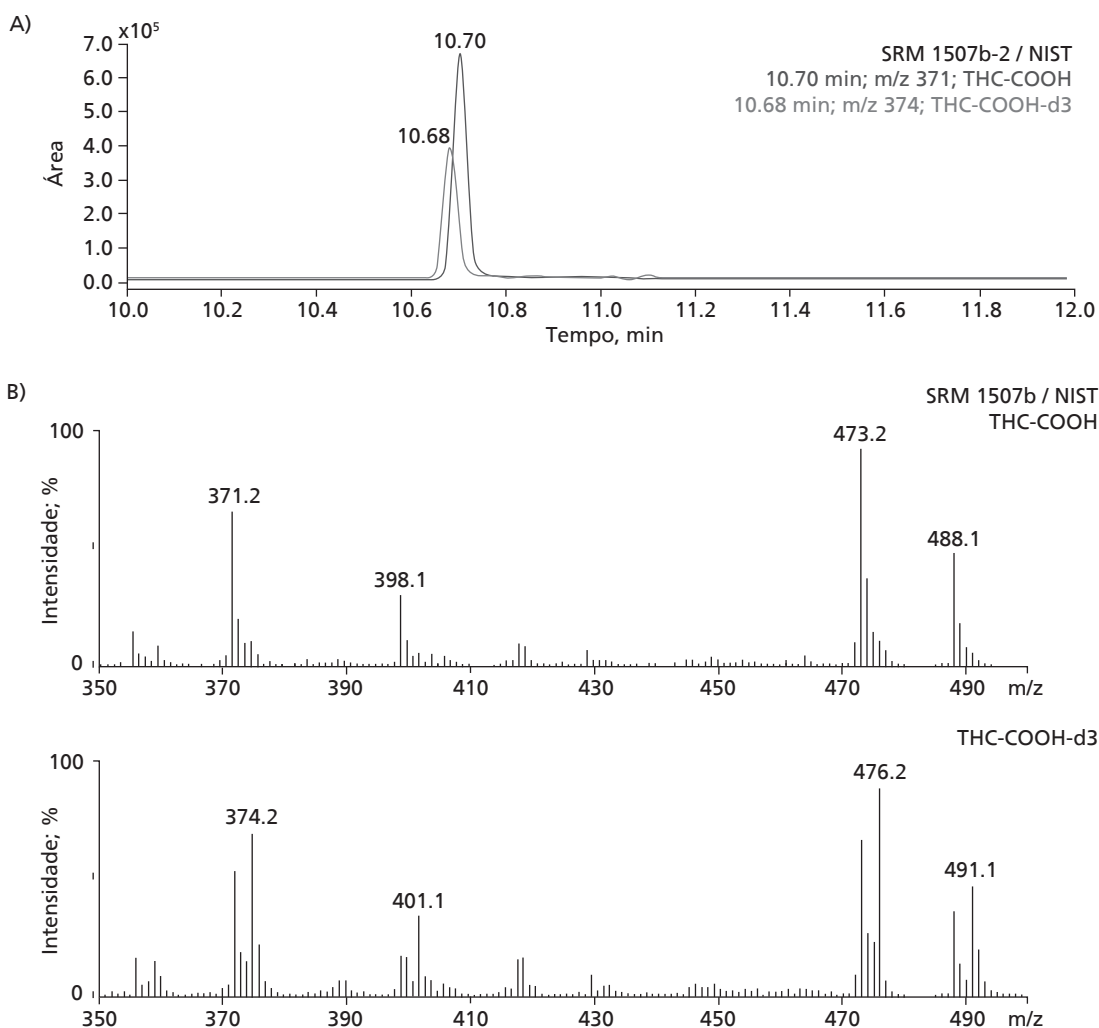
A cromatografia, como citado anteriormente, é um método de separação de substâncias químicas presentes em uma amostra. Isso ocorre em uma coluna, que pode conter uma fase estacionária líquida ou sólida, através da qual um eluente flui continuamente, podendo este ser um gás inerte, no caso da GC, ou um solvente líquido, no caso da LC. Quando uma mistura de substâncias é injetada na coluna, seus componentes sofrem partição entre a fase estacionária e a fase móvel, sendo arrastados para o detector. O tempo necessário para que compostos com características químicas diferentes, mas sob um mesmo fluxo, alcancem o detector é dependente da afinidade específica de cada uma delas pela fase estacionária. Moléculas que apresentam maior afinidade pela fase estacionária exibem maior tempo de retenção, sendo o oposto também verdadeiro. Ao alcançar o detector, um sinal proporcional à quantidade de substância presente é produzido (Figura 1.2-A) [30].

Existem diferentes tipos de detectores por espectrometria de massas, mas, de maneira geral, o princípio de funcionamento é similar. O detector é mantido sob vácuo e, no caso da ionização por elétrons (técnica

mais comumente utilizada), o efluente da coluna é bombardeado por elétrons. As substâncias presentes absorvem energia, o que causa ionização e subsequente fragmentação destas. Os íons formados são filtrados de acordo com sua massa (de maneira decrescente), e o detector fornece a abundância relativa de cada fragmento. Esse processo ocorre diversas vezes por segundo e o espectro (padrão de fragmentação) formado é único para cada substância (Figura 1.2-B) [31]. Sendo assim, de acordo com o tempo de retenção da substância (resultado da separação cromatográfica) e com o espectro fornecido, é possível identificar o analito presente na amostra.

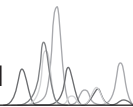
No que se refere aos métodos analíticos geralmente empregados em análises toxicológicas no âm-

bito forense, é importante ressaltar que a maioria deles requer etapas de purificação e concentração anteriormente às etapas de detecção, identificação e quantificação. Para isso, são utilizadas técnicas de separação que permitem isolar da matriz biológica o analito de interesse. Um dos métodos de extração mais utilizados nos laboratórios consiste na extração líquido-líquido (*liquid-liquid extraction*, LLE), pela qual os compostos presentes em amostras líquidas são seletivamente transferidos para outra fase líquida (fase aceptora) [32]. Essa transferência ocorre uma vez que os componentes da amostra apresentam diferentes solubilidades na fase aceptora, o que permite a separação dos agentes tóxicos de outros componentes da amostra que poderiam interferir nas análises.



**Figura 1.2** A) Representação do cromatograma obtido por GC de uma amostra de urina contendo ácido 11-nor- $\Delta^9$ -tetraidrocanabinol carboxílico (THC-COOH) e 11-nor- $\Delta^9$ -tetraidrocanabinol carboxílico deuterado (THC-COOH-d3) em urina. B) Representação do espectro de massas do THC-COOH e THC-COOH-d3 (padrão interno).





Além da LLE, a extração em fase sólida (*solid phase extraction*, SPE) é uma técnica bastante empregada em análises forenses. A extração dos compostos de interesse ocorre por meio da absorção destes à fase sólida e posterior eluição pela utilização de um solvente adequado. A SPE apresenta aplicação cada vez mais disseminada, pois os diferentes tipos de fase sólida permitem a extração de ampla gama de compostos, além de ser uma técnica de alta eficiência [32].

A técnica de extração por *headspace*, muito utilizada nas análises de álcoois e outros compostos voláteis, baseia-se no princípio de que as substâncias voláteis de uma amostra, condicionadas em um frasco hermeticamente fechado e sob temperatura constante, estabelecem um ponto de equilíbrio entre a amostra e a fase gasosa acima dela, sendo esta última o denominado *headspace*. Utilizando-se uma seringa apropriada, um determinado volume de fase gasosa coletado e injetado no cromatógrafo gasoso [21]. Esse método apresenta a vantagem de ser simples, barato e facilmente automatizado, o que justifica sua ampla aplicação na triagem de compostos.

Outras técnicas de extração, como microextração em fase sólida (*solid phase microextraction*, SPME), microextração em fase líquida (*liquid phase microextraction*, LPME), extração por fluido supercrítico (*supercritical fluid extraction*, SFE) e extração acelerada por solvente (*accelerated solvent extraction*, ASE), também apresentam aplicações na toxicologia forense. Em associação com os métodos analíticos de detecção/identificação, fornecem resultados que devem ser interpretados pelo toxicologista forense com base em dados científicos. Cabe a ele, assim, a complexa tarefa de prever os efeitos fisiológicos e comportamentais por meio da interpretação dos resultados qualitativos e quantitativos das análises [12]. Tendo em mente que o toxicologista forense atua em diversas áreas, devido à necessidade de comprovação científica dos fatos relevantes ao inquérito judicial, pode-se concluir que tanto a abordagem metodológica como a interpretação dos resultados dependem das peculiaridades de cada caso, devendo ser conduzidas de acordo com essas características.

## 1.6 ÁREAS DE APLICAÇÃO

### 1.6.1 Toxicologia *post mortem*

A toxicologia *post mortem* é, historicamente, o ramo mais antigo da toxicologia forense. As análises *post mortem* são aplicadas em investigações de crimes envolvendo vítimas fatais nas quais há suspeita

de que substâncias tóxicas podem ter contribuído ou causado a morte do indivíduo [28]. Além dos casos em que há indícios do envolvimento de substâncias tóxicas, a pesquisa por drogas de abuso e medicamentos em vítimas de homicídio e mortes acidentais é importante, pois, em diversos casos, pode existir correlação entre o uso de tais drogas e as circunstâncias relativas à *causa mortis* [11]. De forma análoga, mortes aparentemente acidentais podem, na verdade, ser resultantes de ações criminosas. Um exemplo clássico desse tipo de ocorrência consiste na determinação da *causa mortis* em casos de incêndios supostamente acidentais. A saturação sanguínea de monóxido de carbono pode indicar se a vítima faleceu em decorrência da intoxicação resultante do incêndio ou se a morte ocorreu anteriormente ao início do incêndio, o que mudaria completamente a interpretação dos fatos [12].

As análises *post mortem* apresentam aspectos peculiares que são essenciais no encaminhamento das investigações. Um deles refere-se à escolha das matrizes biológicas a serem utilizadas nas análises. A disponibilidade de amostras para análise toxicológica de casos *post mortem* pode ser numerosa ou limitada, dependendo do histórico do caso e do intervalo de tempo entre a morte e a coleta das amostras [33]. Teoricamente, qualquer amostra biológica pode ser utilizada na determinação de xenobióticos. Entretanto, a interpretação dos resultados é dependente da existência de dados científicos apropriados; por isso, sangue, fígado, conteúdo gástrico e humor vítreo são preferencialmente coletados. Nos casos de corpos de vítimas que se encontram em estágio avançado de decomposição, as matrizes anteriormente citadas podem não estar disponíveis, havendo a necessidade de se utilizar amostras alternativas, como músculo, cabelo, cérebro e ossos [28].

Outro aspecto relevante a ser considerado nas análises *post mortem* é o fenômeno da redistribuição. Esse termo é utilizado para designar processos que afetam a concentração das substâncias presentes nos tecidos e fluidos corporais após a morte [28]. É um fenômeno complexo, relacionado a mecanismos diversos que podem ocorrer em diferentes extensões. Entre eles, podem-se citar a distribuição incompleta da substância no momento da morte, o rompimento das ligações de proteínas plasmáticas e a difusão passiva da substância contida em uma cavidade corporal, como estômago e pulmão, para o sangue presente em órgãos adjacentes [34]. A falta de conhecimento sobre a redistribuição *post mortem*

pode levar à interpretação errônea dos achados laboratoriais; portanto, uma análise cuidadosa deve ser conduzida, buscando embasamento científico e evitando, com isso, conclusões inadequadas.

### 1.6.2 Toxicologia *ante mortem*

Apesar de a evolução da toxicologia forense estar muitas vezes relacionada a estudos de casos *post mortem*, nas últimas décadas se observa o envolvimento crescente do toxicologista forense em análises de matrizes biológicas provenientes de indivíduos vivos, já que, em muitos casos, a utilização de substâncias tóxicas culmina em fatos de interesse médico-legal, sem que haja necessariamente a morte da vítima [12].

Há muito se reconhece a associação entre o uso de substâncias psicoativas e violência [35]. A utilização de drogas com o objetivo de facilitar o cometimento de um crime, por exemplo, é prática realizada há séculos [36]. A Bíblia, numa passagem do livro Gênesis (19: 30-38), narra a história das filhas de Jô, que, com o objetivo de terem relações sexuais com o pai, o embriagaram. Outro relato famoso data do final do século XVII, no qual Mickey Finn adicionou hidrato de cloral, potente hipnótico e sedativo, à bebida alcoólica de seus patrões com a intenção de roubá-los enquanto estavam intoxicados [37]. Nas últimas décadas, observou-se aumento considerável no número de casos envolvendo a administração de drogas com o objetivo de incapacitar um indivíduo, facilitando, assim, a ocorrência de um crime.

O termo “droga facilitadora de crime” (DFC) designa uma série de substâncias psicoativas que, quando administradas sem o consentimento da vítima, resultam na incapacitação do indivíduo durante um período de tempo, o que possibilita ações criminosas sem que haja qualquer reação contra o agressor [37]. A utilização de DFC está correlacionada a crimes como roubo, homicídio, sequestro e estupro. O último deles é, de maneira geral, o mais prevalente; envolve principalmente vítimas do sexo feminino, que são sujeitadas a contato sexual não autorizado com o agressor devido a um estado de inconsciência ou incapacitação [36].

Geralmente, as DFC são substâncias que causam amnésia anterógrada, sedação profunda com perda da consciência, sonolência e alucinações [38]. Esses sintomas, muitas vezes, fazem com que a vítima se sinta confusa em relação aos fatos, postergando a realização da denúncia para as autoridades res-

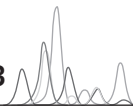
ponsáveis. Isso dificulta consideravelmente as investigações, uma vez que alguns fármacos, como o ácido gama-hidroxibutírico (GHB), apresentam tempo de meia-vida curto, sendo eliminados rapidamente do organismo [39]. Portanto, quanto maior o intervalo entre a exposição e a coleta das amostras, mais difícil será detectar, identificar e quantificar as substâncias envolvidas no crime. Essa, entretanto, é somente uma das dificuldades enfrentadas nas análises de DFC.

Diferentemente da atenção dispensada às DFC, a exposição infantil intencional a agentes tóxicos, apesar do interesse forense, apresenta limitada abordagem científica. Entre as crianças, a incidência de morte decorrente desse tipo de intoxicação é relativamente baixa se comparada ao número total de homicídios [40]. Os fatores que levam à administração de agentes tóxicos em crianças pelos seus cuidadores são diversos, abrangendo desde impaciência no tratamento das crianças até distúrbios psiquiátricos [41]. Desse modo, é necessário que haja atenção especial dos profissionais da área da saúde, a fim de analisar de forma crítica a plausibilidade do histórico da intoxicação, tomando as medidas cabíveis em casos de envenenamento intencional por parte dos cuidadores.

No Brasil, a interrupção voluntária da gestação só é permitida quando a gravidez é decorrente de estupro, quando é comprovado que o feto é anencéfalo ou quando a gestação coloca em risco a vida da mulher [42]. Devido às restrições impostas pelo código criminal brasileiro, muitas mulheres realizam abortos ilegais, mesmo tendo consciência dos riscos inerentes a essa prática [43]. Entre os métodos abortivos ilegalmente utilizados, a administração de medicamentos é a prática mais prevalente no Brasil – em pesquisa realizada no país, verificou-se que, entre as mulheres que realizaram aborto, 48% utilizaram medicamentos para interrupção da gestação [44]. Dados estatísticos que permitam a identificação dos medicamentos mais comumente utilizados em abortos são escassos, entretanto, acredita-se que o misoprostol, um análogo sintético da prostaglandina E1, seja um dos mais utilizados, mesmo com as restrições na venda desse medicamento instituídas pelo Ministério da Saúde [45].

### 1.6.3 Dopagem no esporte

No que se refere à autoadministração, o escopo da toxicologia forense se estende às áreas de monitoramento do uso de drogas de abuso e medicamen-



tos responsáveis por alteração no desempenho humano. Em alguns casos, fármacos utilizados sem objetivos terapêuticos e drogas de abuso são administrados a fim de se obter melhora no desempenho. Um exemplo dessa aplicação é a dopagem no esporte. Essa é uma prática antiga na humanidade, havendo relatos desde os Jogos Olímpicos realizados na Grécia, no final do século III a.C., mas só recentemente, na década de 60 do século XX, autoridades governamentais e esportivas instituíram leis que regulamentam o controle da dopagem no esporte [46].

A *World Anti-Doping Agency* (Wada), agência internacional atualmente responsável pela prevenção e pelo controle da dopagem no esporte, definiu de forma simplificada, no Código Antidopagem do Movimento Olímpico, o conceito de dopagem: “o uso de um expediente (substância ou método) que é potencialmente danoso à saúde do atleta e/ou capaz de melhorar sua *performance*, ou [...] A presença no corpo do atleta de substância proibida ou evidência de seu uso, ou evidência do uso de um método proibido” [47].

A Wada vem realizando alterações na definição de dopagem, visando minimizar o uso não terapêutico de métodos e substâncias potencialmente danosas ao atleta. O Código Mundial Antidopagem de 2015 define dopagem como “a ocorrência de uma ou mais violações das regras antidopagem constantes nos Artigos 2.1 a 2.10 do Código”. Além da presença de marcadores, da substância inalterada ou de seus produtos de biotransformação nas amostras biológicas, são incluídos como formas de violação das regras antidopagem a recusa em fornecer amostras para os testes de controle; a adulteração das amostras fornecidas; a posse ou o tráfico de substâncias e/ou métodos proibidos; e a administração ou a tentativa de administrar substâncias ou métodos proibidos aos outros atletas. Também é dada total responsabilidade ao atleta no que se refere à administração de substâncias ou métodos. Desse modo, cabe a ele garantir a não ocorrência de violação do código, mesmo que a administração seja realizada por terceiros [48].

Tendo em vista a amplitude do conceito de dopagem, faz-se necessário estabelecer quais substâncias e métodos são considerados formas desta. Para isso, a Wada divulga anualmente uma lista relacionando as classes de substâncias e os métodos proibidos, entre os quais podem ser citados, como exemplo, os agentes anabólicos, os estimulantes, os narcóticos, os diuréticos e a dopagem sanguínea ou ge-

nética [49]. As substâncias e os métodos constantes na lista, de acordo com os critérios de inclusão da Wada, podem: melhorar o desempenho do atleta; e/ou ser potencialmente danosos à sua saúde, sendo este um dado comprovado cientificamente; e/ou violar o espírito esportivo da competição [48].

O controle da dopagem no esporte é um aspecto de interesse forense, já que a detecção de substância ou método proibido resulta em sanções legais que podem até mesmo banir o atleta da prática esportiva. Por isso, todo o processo envolvido nas análises de amostras biológicas para o controle da dopagem no esporte deve ser conduzido de modo rigoroso, seguindo as regulamentações determinadas pela Wada [48].

#### 1.6.4 Uso de drogas no ambiente de trabalho e no trânsito

No que se refere à autoadministração de medicamentos e drogas de abuso, existe crescente preocupação quanto aos efeitos negativos na saúde dos indivíduos expostos, assim como aos reflexos observados na sociedade, em casos que vão além do uso de tais substâncias na prática esportiva. Nesse contexto, há especial interesse nas consequências do uso abusivo de medicamentos e substâncias ilícitas no ambiente de trabalho. Estudos mostram que a farmacodependência entre trabalhadores gera maiores gastos para os empregadores, devido à redução na produtividade e ao aumento no absenteísmo e no número de acidentes durante a jornada de trabalho [50]. Por isso, observa-se aumento constante no número de empregadores que recorrem às análises toxicológicas com o objetivo de monitorar a farmacodependência de seus funcionários e, associadas a programas de reabilitação, reduzir os impactos negativos decorrentes do uso de tais substâncias.

A aplicação das análises toxicológicas nesse contexto iniciou-se há cerca de quatro décadas nos Estados Unidos [51]. Para essa aplicação, os métodos analíticos empregados, assim como a obtenção das amostras e a cadeia de custódia a elas relacionada, devem seguir critérios rigorosos, visando garantir máxima confiabilidade aos resultados. Órgãos internacionais, como a *Substance Abuse and Mental Health Services Administration* (SAMHSA), dos Estados Unidos, e a *European Workplace Drug Testing Society* (EWDTTS), da União Europeia, apresentam diretrizes que estabelecem as drogas a serem monitoradas, assim como valores de referência, denominados *cut-offs* dos testes de triagem e confirmatórios.

Além das aplicações já citadas, uma das áreas de maior atuação da toxicologia do desempenho humano é a relacionada à direção de veículos automotores sob influência de drogas de abuso ou medicamentos. O número elevado de acidentes envolvendo vítimas sob influência de tais substâncias levou à instituição de leis específicas acerca do monitoramento de condutores em diversos países. Entre os agentes utilizados, o álcool é, sem dúvida, o principal nos casos de direção sob influência de substâncias que alteram o desempenho humano [52]. Estudos epidemiológicos mostram que de 40% a 60% das vítimas fatais de acidentes de trânsito apresentam concentração sanguínea de álcool significativa, o que corrobora a necessidade de regulamentações e monitoramento dos condutores [53].

Nas últimas décadas, houve crescente preocupação quanto à direção sob influência de drogas ilícitas e medicamentos. Percebeu-se que, entre os condutores envolvidos em acidentes fatais, a prevalência dessas substâncias em amostras biológicas é considerável e que, portanto, outras drogas além do álcool devem ser monitoradas nos condutores [12]. Entretanto, existem alguns aspectos que dificultam a atuação do toxicologista nessa área, já que diferentes substâncias podem estar envolvidas e a correlação entre a concentração da amostra com os efeitos fisiológicos pode ser complexa, uma vez que, mesmo quando expostos à mesma concentração, indivíduos diferentes podem apresentar respostas fisiológicas distintas, dificultando a interpretação dos resultados.

### 1.6.5 Toxicogenômica

Tendo em vista as diferenças interindividuais no que diz respeito à resposta observada para diferentes agentes tóxicos, atualmente a toxicologia forense busca individualizar a interpretação dos resultados pela utilização da genotipagem. Essa aplicação resultou no surgimento da toxicogenômica, área responsável por avaliar diferenças farmacocinéticas e farmacodinâmicas decorrentes do perfil genético dos indivíduos [54].

Fatores diversos, como idade, sexo, comorbidades, alimentação e hábito de fumar ou consumir bebidas alcoólicas, apresentam influência sob os processos farmacocinéticos e farmacodinâmicos dos xenobióticos. Estima-se, ademais, que de 15% a 30% das diferenças interindividuais observadas na biotransformação e na resposta aos xenobióticos sejam decorrentes de fatores genéticos, sendo que para algumas drogas específicas essa taxa pode che-

gar a 95% [55]. Dessa maneira, em casos nos quais os resultados analíticos não são suficientes para estabelecer a *causa mortis*, a toxicogenética pode ser ferramenta complementar, mostrando que características individuais justificam, por exemplo, uma hipótese de overdose [56].

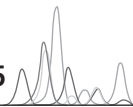
### 1.6.6 Armas químicas

A toxicologia forense, de maneira geral, não somente apresenta aplicação em áreas relacionadas a análises de matrizes biológicas, como também é responsável por auxiliar investigações sobre o uso de armas químicas. Historicamente, as armas químicas foram artifícios muito utilizados em guerras; entretanto, nas últimas décadas, observa-se mudança nessa finalidade, sendo empregadas em atentados a civis [56]. De acordo com a *Chemical Weapons Convention* (CWC), arma química consiste em qualquer composto químico tóxico, ou precursor, que cause morte, dano, incapacidade temporária ou irritação nos sistemas sensoriais por meio de ação química. Além disso, munições (ou qualquer outro sistema) que permitam a disseminação de armas químicas também são assim classificadas [57].

Diversos compostos apresentam aplicações como armas químicas e seus efeitos sobre o organismo podem causar desde irritações, convulsões e paralisias até asfixia e morte. Assim, a rápida identificação do agente é essencial para minimizar os danos por ele causados, mediante tratamento adequado das vítimas. Além disso, a detecção e a identificação dos agentes em amostras biológicas, como sangue e urina, podem ser utilizadas como provas jurídicas nos casos de acusações de crimes militares e terroristas [58].

A detecção e a identificação de armas químicas em matrizes biológicas é tarefa difícil para o toxicologista. Geralmente, esses compostos apresentam características eletrofilicas, o que lhes confere alta reatividade, resultando na rápida biotransformação da maior parte da dose absorvida. Por isso, grande parte dos métodos analíticos disponíveis para avaliação da exposição humana às armas químicas visa à detecção de produtos de biotransformação ou adutos – designados biomarcadores de exposição [58]. Entretanto, a atenção dispensada às técnicas de biomonitoramento de armas químicas é recente, sendo limitados os métodos disponíveis e a literatura científica. Para alguns compostos, ainda não existem métodos validados em humanos, enquanto outros requerem técnicas de alto custo e de difícil operação,





o que mostra a necessidade de avanços científicos na área.

Diferentemente do biomonitoramento de armas químicas, métodos para detecção e identificação desses compostos, assim como de seus produtos de degradação, foram amplamente desenvolvidos nas últimas três décadas [59]. Em parte, isso se deve à instituição, em 1993, da CWC, que determinou a destruição de diversos tipos de armas de destruição em massa, entre as quais as armas químicas. Para o cumprimento das determinações da CWC, foram necessários avanços nas técnicas de detecção e identificação de armas químicas, culminando na obtenção de métodos analíticos sensíveis e confiáveis [60].

### 1.6.7 Toxicologia ambiental

A última grande área a ser aqui abordada é a toxicologia ambiental forense. Existe interesse crescente em correlacionar, de forma cientificamente comprovada, contaminações ambientais a seus respectivos responsáveis. Esse é, portanto, um campo de atuação do toxicologista forense, que buscará identificar a origem da contaminação, demonstrando os mecanismos pelos quais tais materiais chegaram ao local atingido. A complexidade da toxicologia ambiental forense resulta da variedade de circunstâncias envolvidas. Em alguns casos, existem múltiplas fontes de contaminação possíveis, em ou-

tros, os compostos naturais ou historicamente presentes no ambiente podem ser os responsáveis, e ainda há aqueles nos quais a origem do material é desconhecida. A identificação da origem da contaminação pode ser realizada, por exemplo, por métodos que determinem o gradiente de concentração do composto, levando ao seu sítio de origem. Além disso, a mistura envolvida pode apresentar padrão específico de proporcionalidade dos componentes, o que poderia auxiliar na identificação da fonte responsável. Isso também pode ser realizado por análises isotópicas da mistura, técnica empregada rotineiramente nas análises forenses ambientais [61]. Observa-se evolução nas técnicas de identificação de substâncias tóxicas presentes no ambiente, existindo cobrança cada vez maior de comprovações científicas da responsabilidade de tais contaminações.

## 1.7 CONCLUSÕES

A toxicologia forense tem se desenvolvido de modo substancial nas últimas décadas, juntamente com os avanços observados no aprimoramento de técnicas analíticas de identificação dos mais variados tipos de compostos químicos. Entretanto, a diversidade de situações forenses com os quais toxicologista pode se deparar faz dessa ciência um desafio constante.



### QUESTÕES PARA ESTUDO

1. Defina toxicologia forense e discorra sobre o escopo básico de atuação dos profissionais da área.
2. Diferencie e defina os termos agente tóxico, fármaco, droga e xenobiótico.
3. Quais aspectos são importantes na determinação de agentes tóxicos envolvidos em intoxicações?
4. Explique os procedimentos utilizados na determinação de substâncias químicas em matrizes biológicas.
5. Quais são as principais áreas de aplicação da toxicologia forense?

#### Respostas

1. A toxicologia forense é o ramo que se utiliza dos princípios fundamentais da toxicologia com o objetivo de auxiliar o esclarecimento de fatos que apresentam interesse médico-legal. Para tanto, baseia-se na detecção, na identificação e na quantificação de substâncias químicas em matrizes biológicas e não biológicas com o objetivo de fornecer resultados acerca da presença ou da ausência destas no espécime analisado.
2. Agente tóxico é o termo utilizado para referir-se a qualquer composto de origem animal, mineral, vegetal ou sintética capaz de causar prejuízo a um organismo vivo. Diferentemente, fármaco é uma substância de estrutura química definida, utilizada para obtenção de efeitos benéficos sobre o organismo. O termo droga, por sua vez, se refere às substâncias capazes de causar modificações no organismo, sejam elas benéficas ou não. Xenobiótico é o termo utilizado para designar qualquer substância química qualitativa ou quantitativamente estranha ao organismo.
3. A determinação de agentes tóxicos envolvidos em intoxicações baseia-se, de maneira geral, nas análises de amostras biológicas. A escolha do espécime deve levar em conta o tipo de exposição (crônica ou aguda) e a disponibilidade da amostra, que deve ser coletada, transportada e armazenada de maneira adequada, a fim de garantir sua preservação e evitar contaminações. Além disso, ao planejar as análises, a biotransformação das substâncias no organismo deve ser considerada. O período transcorrido entre a exposição e a coleta, assim como o tipo de matriz empregada, pode definir quais analitos poderão ser utilizados para determinação do agente tóxico. ►

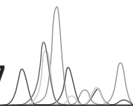
4. De maneira geral, inicialmente ensaios de triagem são utilizados nas análises. Estes permitem a detecção do agente, sem que, entretanto, seja realizada sua identificação conclusiva. Suas vantagens são: rapidez das análises, simplicidade e baixo custo. Os ensaios confirmatórios, em contrapartida, geralmente necessitam de etapas de purificação e concentração dos analitos, sendo, portanto, mais custosos e trabalhosos, mas essenciais para confiabilidade dos resultados positivos. Atualmente, a cromatografia gasosa, ou líquida, acoplada à espectrometria de massas é considerada a técnica de escolha para análises confirmatórias. Isso se deve à alta especificidade dessas técnicas, atendendo aos requisitos das análises toxicológicas no âmbito forense.
5. A toxicologia *post mortem* é uma das principais e mais antigas áreas da toxicologia forense; destina-se à investigação de crimes envolvendo vítimas fatais, quando há suspeita de que substâncias tóxicas podem ter contribuído ou causado a morte do indivíduo. A administração de drogas também pode ser utilizada com o objetivo de incapacitar um indivíduo, facilitando assim a ocorrência de um crime. Nesse sentido, tem-se a utilização de uma série de substâncias psicoativas (drogas facilitadoras de crimes) que, geralmente administradas sem o consentimento da vítima, resultam na sua incapacitação durante um período de tempo, possibilitando ações criminosas como roubo, homicídio, sequestro e estupro.

A determinação da exposição intencional a substâncias químicas também faz parte da atuação do toxicologista forense. Como exemplos, podem ser citados a exposição infantil a agentes tóxicos, a interrupção voluntária e ilegal da gestação, o consumo de substâncias para melhora do desempenho físico em competições esportivas (dopagem no esporte), o consumo de drogas de abuso no ambiente de trabalho e a condução de veículos automotores sob influência de álcool ou outras drogas.

Além das aplicações relacionadas à determinação de agentes tóxicos em seres humanos, a toxicologia forense também é utilizada na determinação de compostos em matrizes não biológicas. Como exemplos, temos a identificação de armas químicas e de contaminações ambientais, quando a determinação do composto envolvido, assim como de sua origem, pode fornecer importantes informações para a identificação dos responsáveis legais.

## LISTA DE ABREVIATURAS

AAFS	American Academy of Forensic Sciences
CE	Eletroforese capilar (do inglês <i>capillary electrophoresis</i> )
CWC	Chemical Weapons Convention
DFC	Droga facilitadora de crime
FID	Detector de ionização de chama (do inglês <i>flame ionization detector</i> )
GC	Cromatografia a gás (do inglês <i>gas chromatography</i> )
GC-MS	Cromatografia a gás acoplada a espectrometria de massas (do inglês <i>gas chromatography coupled to mass spectrometry</i> )
GHB	Gama-hidroxibutirato
LC	Cromatografia líquida (do inglês <i>liquid chromatography</i> )
LC-MS	Cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas (do inglês <i>liquid chromatography coupled to mass spectrometry</i> )
LLE	Extração líquido-líquido (do inglês <i>liquid liquid extraction</i> )
LPME	Microextração em fase líquida (do inglês <i>liquid phase microextraction</i> )
NPD	Detector de nitrogênio e fósforo (do inglês <i>nitrogen phosphorous detector</i> )
SAMHSA	Substance Abuse and Mental Health Services Administration
SPE	Extração em fase sólida (do inglês <i>solid phase extraction</i> )
SPME	Microextração em fase sólida (do inglês <i>solid phase microextraction</i> )
SOFT	Society of Forensic Toxicologists
TIAFT	The International Association of Forensic Toxicologists



TLC	Cromatografia em camada delgada (do inglês <i>thin layer chromatography</i> )
WADA	World Anti-Doping Agency

## LISTA DE PALAVRAS

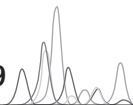
Agente tóxico	Fármaco	Veneno
Armas químicas	Imunoensaio	Xenobiótico
Cromatografia	Jean Servais Stas	
Dopagem	Mathieu J. B. Orfila	
Droga	Paracelsus	
Espectrometria de massas	Toxicologia <i>post mortem</i>	

## REFERÊNCIAS

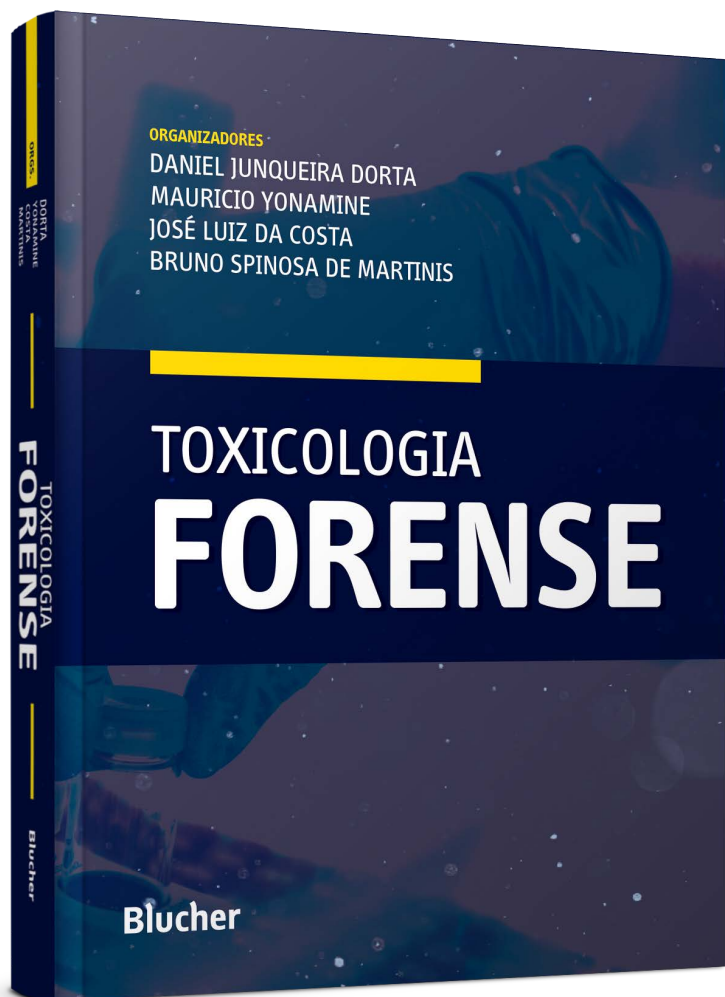
- Lane RW, Borzelleca JF. Harming and helping through time. The history of toxicology. In: Hayes WA. Principles and methods of toxicology. London: Taylor & Francis; 2008. p. 2-41.
- Watson KD, Wexler P. History of toxicology. In: Wexler P. Information resources of toxicology. California: Academy Press; 2009. p. 11-29.
- Gallo M. History and scope of toxicology. In: Klaassen CD. Toxicology: the basic sciences of poisons. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 3-11.
- Trestail JH. Criminal Poisoning: investigation guide for Law enforcement, toxicologists, forensic scientists, and attorneys. New Jersey: Human Press; 2000. 160 p.
- Hayes AN, Gilbert SG. Historical milestones and discoveries that shaped the toxicological sciences. In: Luch A. Molecular, clinical and environmental toxicology. London: Birkhäuser; 2009.
- Oga S, Camargo MMA, Batistuzzo JAO. Fundamentos de toxicologia. São Paulo: Atheneu; 2008.
- Tillstone WJ, Savage KA, Clark LA. Encyclopedia of forensic sciences: an encyclopedia of history, methods, and techniques. California: ABC-Clío; 2006. 307 p.
- Eckert WG. Introduction to forensic sciences. Florida: CRC Press; 1997. 380 p.
- Gilbert SG. A small dose of toxicology: the health effects of common chemicals. Healthy Word Press; 2012. 260 p.
- Langman LJ, Kapur BM. Toxicology: then and now. Clin Biochem. 2006;39:498-510.
- Levine B. Postmortem forensic toxicology. In: Levine B. Principles of forensic toxicology. Washington: AACC Press; 2003. p. 3-13.
- Goldberger BA, Wilkins DG. Analytical and forensic toxicology. In: Klaassen CD. Casarett & Doull's toxicology: the basic science of poisons. New York: McGraw-Hill; 2014. p. 1357-274.
- Timbrell J. Introduction to toxicology. Florida: CRC Press, 2001.
- Alves, SR. Toxicologia forense e saúde pública: desenvolvimento e avaliação de um sistema de informações como ferramenta para a vigilância de agravos decorrentes da utilização de substâncias químicas [tese de doutorado]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública; 2005.
- Musshoff F, Stamer UM, Madea B. Pharmacogenetics and forensic toxicology. Forensic science international. 2010;203(1):53-62.
- Thorne DP, Russell ME. Toxicology. In: Bishop ML, Fody EP, Schoeff LE. Clinical chemistry: techniques, principles, correlations. Maryland: Lippincot Williams & Wilkins; 2010. p. 622-36.
- Finkle BS. Forensic toxicology in the 1980s. The role of the analytical chemistry. Anal Chem. 1982;54:433A-447A.
- Oga S, Farsky SHP, Marcourakis T. Toxicocinética. In: Oga S, Camargo MMA, Batstuzzo JAO. Fundamentos de toxicologia. São Paulo: Atheneu; 2008. p. 11-26.
- Moffat AC, Osselton MD, Widdop B, Jickells S, Negrusz A. Introduction to forensic toxicology. In: Jickells S, Negrusz A. Clarke's analytical forensic toxicology. London: Pharmaceutical Press; 2008. p. 1-11.
- Poklis A. Forensic Toxicology. In: Eckert WG. Introduction to forensic science. Florida: CRC Press; 1997. p. 107-132.
- Flanagan RJ, Taylor A, Watson ID, Whelpton R. Fundamentals of analytical toxicology. West Sussex: John Wiley & Sons; 2007. 505 p.
- Smith FP. Overview of forensic drug analysis. In: Smith FP. Handbook of forensic drug analysis. Oxford: Elsevier Academic Press; 2005. p. 1-12.
- Langman LJ, Kapur BM. Toxicology: then and now. Clin Biochem. 2006;39:498-510.

24. Osselton MD, Moffat AC, Widdop B. Forensic toxicology. In: Moffat AC, Osselton MD, Widdop B, Watts J. Clarke's analysis of drugs and poisons. London: Pharmaceutical Press; 2011. p. 160-175.
25. Society of Forensic Toxicologists & American Academy of Forensic Science. Forensic toxicology laboratory guidelines, 2006 [cited 2014 Aug 20]. Available from: <[http://www.soft-tox.org/files/Guidelines\\_2006\\_Final.pdf](http://www.soft-tox.org/files/Guidelines_2006_Final.pdf)>.
26. Hand C, Baldwin D. Immunoassays. In: Jickells S, Negrusz A. Clarke's analytical forensic toxicology. London: Pharmaceutical Press; 2008. p. 375-92.
27. Jeffery W, Poole CF. Colour tests and thin-layer chromatography. In: Jickells S, Negrusz A. Clarke's analytical forensic toxicology. London: Pharmaceutical Press; 2008. p. 335-73.
28. Jones GR. Postmortem toxicology. In: Jickells S, Negrusz A. Clarke's analytical forensic toxicology. London: Pharmaceutical Press; 2008. p. 191-217.
29. Hearn WL, Walls HC. Common methods in postmortem toxicology. In: Karch SB. Postmortem toxicology of abused drugs. Florida: CRC Press; 2008. p. 31-66.
30. MC Master M, MC Master C. CG/MS A practical user's guide. New York: Wiley-VCH; 1998. p. 3-21.
31. Dawling S, Jickells S, Negrusz A. Gas chromatography. In: Moffat AC, Osselton MD, Widdop B, Watts J. Clarke's analysis of drugs and poisons. London: Pharmaceutical Press; 2011. p. 469-512.
32. Jones G. Postmortem toxicology. In: Moffat AC, Osselton MD, Widdop B, Watts J. Clarke's analysis of drugs and poisons. London: Pharmaceutical Press; 2011. p. 176-89.
33. Hepler BR, Isenschmid DS. Specimen selection, collection, preservation, and security. In: Karch SB. Postmortem toxicology of abused drugs. Florida: CRC Press; 2008. p. 13-30.
34. Skopp G. Postmortem toxicology. *Forensic Sci Med Pathol.* 2010;6:314-25.
35. Darke S. The toxicology of homicide offenders and victims: a review. *Drug Alcohol Rev.* 2010;29:202-15.
36. Lebeau MA. Guidance for improved detection of drugs used to facilitate crimes. *Ther Drug Monit.* 2008;30:229-33.
37. Shbair MKS, Lhermitte M. Drug-facilitated crimes: definitions, prevalence, difficulties and recommendations. A review. *Ann Pharm Fr.* 2010;68:136-47.
38. Shbair MKS, Eljabour S, Lhermitte M. Drugs involved in drug-facilitated crimes: Part I: Alcohol, sedative-hypnotic drugs, gamma-hydroxybutyrate and ketamine. A review. *Ann Pharm Fr.* 2010;68:275-85.
39. Osselton MS. Drug-facilitated sexual assault. In: Moffat AC, Osselton MD, Widdop B, Watts J. Clarke's analysis of drugs and poisons. London: Pharmaceutical Press; 2011. p. 147-59.
40. Reith D. Paediatric toxicology. In: Moffat AC, Osselton MD, Widdop B, Watts J. Clarke's analysis of drugs and poisons. London: Pharmaceutical Press; 2011. p. 429-44.
41. Dine MS, McGovern ME. Intentional poisoning of children – An overlooked category of child abuse: report of seven cases and review of the literature. *Pediatrics.* 1982;70:32-5.
42. Medeiros RD, Azevedo GD, Oliveira EAA, Araújo FA, Cavalcanti FJB, et Al. Opinião de estudantes dos cursos de direito e medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Norte sobre o aborto no Brasil. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2012;34:16-21.
43. Costa SH. Commercial availability of misoprostol and induced abortion in Brazil. *Int J Gynecol Obstet.* 1998;63:S131-S139.
44. Diniz D, Medeiros M. Aborto no Brasil: uma pesquisa domiciliar com técnica de urna. *Ciênc Saúde Coletiva.* 2010;15(supl. 1):959-66.
45. Ministério da Saúde. Aborto e saúde pública – 20 anos de pesquisas no Brasil [cited 2014 Aug 15]. Available from: <[http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/aborto\\_e\\_saude\\_publica\\_vs\\_preliminar.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/aborto_e_saude_publica_vs_preliminar.pdf)>.
46. Yonamine M, Paula DML. Dopagem no esporte. In: Oga S, Camargo MMA, Batstuzzo JAO. Fundamentos de toxicologia. São Paulo: Atheneu; 2008. p. 467-79.
47. Cowan DA. Drug testing in human sport. In: Moffat AC, Osselton MD, Widdop B, Watts J. Clarke's analysis of drugs and poisons. London: Pharmaceutical Press; 2011. p. 127-37.
48. World Anti-Doping Agency. World anti-doping code 2015 [cited 2014 Aug 25]. Available from: <<https://wada-main-prod.s3.amazonaws.com/resources/files/wada-2015-world-anti-doping-code.pdf>>.
49. World Anti-Doping Agency. The 2014 Prohibited List – International Standard, 2014 [cited 2014 Mar 25]. Available from: <<http://list.wada-ama.org/wp-content/uploads/2013/11/2014-Prohibited-List-ENGLISH-FINAL.pdf>>.
50. Normand J, Lempert RO, O'Brien CP. Under the influence? Drugs and the American work force. Washington: National Academy Press; 1994. 321 p.
51. Caplan YH, Huestis MA. Introduction: drugs in the workplace. In: Karch SB. Workplace drug testing. Florida: CRC Press: Taylor & Francis Group; 2008. p. 1-5.
52. Logan BK, Gullberg RG, Negrusz A, Jickells S. Alcohol, drugs and driving. In: Jickells S, Negrusz A. Clarke's analytical forensic toxicology. London: Pharmaceutical Press; 2008. p. 299-321.
53. Kunsman GW. Human performance toxicology. In: Levine B. Principles of forensic toxicology. Washington: AACC Press; 2003. p. 15-29.





54. Musshoff F, Stamer UM, Madea B. Pharmacogenetics and forensic toxicology. *Forensic Sci Int.* 2010;203:53-62.
55. Sajantila A, Palo JU, Ojanperä I, Davis C, Budowle B. Pharmacogenetics in medico-legal context. *Forensic Sci Int.* 2010;203:44-52.
56. Wong SHY. Challenges of toxicology for the millennium. *Ther Drug Monit.* 2000;22:52-7.
57. Organization for the Prohibition of Chemical Weapons. Brief description of chemical weapons [cited 2014 Aug 25]. Available from: <<http://www.opcw.org/about-chemical-weapons/what-is-a-chemical-weapon/>>.
58. Black RM, Noort D. Biological markers of exposure to chemical warfare agents. In: Marrs TC, Maynard RL, Sidel FR. *Chemical warfare agents – Toxicology and treatment.* West Sussex: Wiley; 2007. p. 127-56.
59. Noort D, Benschop HP, Black R. Biomonitoring of exposure to chemical warfare agents: a review. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2002;184:116-26.
60. Kientz CE. Chromatography and mass spectrometry of chemical warfare agents, toxins and related compounds: state of the art and future prospects. *J Chromatogr A.* 1998;814:1-23.
61. Mudge SM. Environmental forensics and the importance of source identification. In: Hester RE, Harrison RM. *Environmental forensics.* London: Royal Society of Chemistry; 2008. p. 1-16.
62. Wennig R. Forensic toxicology – Environmental toxicology and human health. *Encyclopedia of Life Support Systems* [cited 2015 Jul 6]. Available from: <<http://www.eolss.net/Sample-Chapters/C09/E6-12-23-00.pdf>>.
63. Eller SCWS. Estudo da incerteza de medição em análises toxicológicas de substâncias psicoativas em urina [dissertação de mestrado]. São Paulo: Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo; 2014.



Clique aqui e:

[Veja na loja](#)

# Toxicologia Forense

**Daniel Junqueira Dorta**  
**Mauricio Yonamine**  
**José Luiz da Costa**  
**Bruno Spinosa De Martinis**

ISBN: 9788521213673

Páginas: 750

Formato: 21 x 28 cm

Ano de Publicação: 2018