



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

RAFAEL LANARO

ANÁLISE TOXICOLÓGICA DE SUBSTÂNCIAS PSICOATIVAS EM
MÚLTIPLAS MATRIZES BIOLÓGICAS: APLICAÇÃO NA INVESTIGAÇÃO DE
TENTATIVAS DE SUICÍDIO ATENDIDAS EM UNIDADE DE EMERGÊNCIA
REFERENCIADA

CAMPINAS

2023

RAFAEL LANARO

ANÁLISE TOXICOLÓGICA DE SUBSTÂNCIAS PSICOATIVAS EM
MÚLTIPLAS MATRIZES BIOLÓGICAS: APLICAÇÃO NA INVESTIGAÇÃO DE
TENTATIVAS DE SUICÍDIO ATENDIDAS EM UNIDADE DE EMERGÊNCIA
REFERENCIADA

Tese apresentada à Faculdade de
Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas como parte dos
requisitos exigidos para a obtenção do
título de Doutor em Farmacologia.

ORIENTADOR: PROF. DR. JOSÉ LUIZ DA COSTA

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA TESE DEFENDIDA
PELO ALUNO RAFAEL LANARO, E ORIENTADO PELO PROF. DR. JOSÉ LUIZ DA
COSTA.

CAMPINAS

2023

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

L22a Lanaro, Rafael, 1982-
Análise toxicológica de substâncias psicoativas em múltiplas matrizes biológicas : aplicação na investigação de tentativas de suicídio atendidas em unidade de emergência referenciada / Rafael Lanaro. – Campinas, SP : [s.n.], 2023.

Orientador: José Luiz da Costa.
Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Tentativa de suicídio. 2. Substância psicoativa. 3. Análises toxicológicas. 4. Análise do cabelo. 5. Monitorização terapêutica. I. Costa, José Luiz da, 1978-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações Complementares

Título em outro idioma: Toxicology analysis of psychoactive substances in multiple matrices : application in suicide attempts cases assisted in an emergency unit

Palavras-chave em inglês:

Suicide attempt

Psychoactive substance

Toxicological analysis

Hair analysis

Therapeutic drug monitoring

Área de concentração: Farmacologia

Titulação: Doutor em Farmacologia

Banca examinadora:

José Luiz da Costa [Orientador]

Eduardo Geraldo de Campos

Gabriel Forato Anhe

Alice Aparecida da Matta Chasin

Silvia de Oliveira Santos Cazenave

Data de defesa: 31-05-2023

Programa de Pós-Graduação: Farmacologia

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <http://orcid.org/0000-0003-1014-0974>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/5779909914319759>

COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO

RAFAEL LANARO

ORIENTADOR: JOSÉ LUIZ DA COSTA

MEMBROS TITULARES:

- 1. PROF. DR. JOSÉ LUIZ DA COSTA**
- 2. PROF. DR. EDUARDO GERALDO DE CAMPOS**
- 3. PROF. DR. GABRIEL FORATO ANHÊ**
- 4. PROF^a. DR^a. ALICE APARECIDA DA MATTA CHASIN**
- 5. PROF^a. DR^a. SILVIA DE OLIVEIRA SANTOS CAZENAVE**

Programa de Pós-Graduação em Farmacologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data de Defesa: 31/05/2023

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, José Antônio (in memorian) e Sandra, meus maiores exemplos de honestidade, humildade e perseverança, que com seu incentivo, sacrifício e amor incondicional, contribuem com a construção da minha carreira e do meu caráter.

Pai, não foi fácil chegar aqui sem você após essa “pegadinha” da vida. Só terminei porque um dia você abriu mão de se tornar “Doutor” para cuidar de tudo e sustentar nossa família e hoje teremos três doutores na família. Você conseguiu, pai! Obrigado meu herói, até um dia.

E a Deus e a Nossa Senhora Aparecida que orientam meus passos, me protegem e dão sabedoria para enfrentar os desafios da vida.

AGRADECIMENTOS

À minha esposa, Cinthia, e ao meu filho, Felipe (Dadá), que sempre estiveram ao meu lado, e mesmo nos dias mais atribulados estenderam a mão com seu amor para me dar todo o suporte necessário. Minha gratidão e amor eterno!

Aos meus pais, irmãos e família, por todo o companheirismo durante esta caminhada, e por serem figuras tão importantes para formação do meu caráter. Muito obrigado por tudo!

Ao amigo, irmão, padrinho, afilhado de casamento (quem diria hein Debora Calemi?!), chefe, “Zé” (com todo respeito) e também orientador Prof. Dr. José Luiz da Costa, que ao longo desta jornada sempre contribuiu com palavras de incentivo, confiança no meu trabalho e também com suas ideias e apontamentos com o objetivo de aperfeiçoar esta tese e minha carreira. Minha eterna gratidão!

À Dra. Karina Diniz Oliveira, amiga e professora do Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, pois sua iniciativa e comprometimento à ciência em todas as etapas, inclusive a de captação, cuidado humanizado aos pacientes e avaliação diagnóstica, fizeram toda a diferença para o resultado do trabalho. Não posso deixar de mencionar seus ensinamentos, conselhos, correções e incentivo para que esse trabalho desse certo! Obrigado Ka!

Ao Mestre e quase Doutor (assim como eu), Álvaro Franco Martins, que com profissionalismo e didática contribuiu com perfeição e grande conhecimento em todas as análises estatísticas e de dados realizados.

À amiga Aline Franco Martins, que teve participação fundamental nas discussões referentes ao desenvolvimento desta tese além de auxiliar na compilação dos dados e apresentar o seu irmão. Obrigado mesmo!!!

Aos professores da banca de qualificação pelos apontamentos durante o exame de qualificação: Profa. Dra. Patricia Moriel, Prof. Dr. Claudio Eduardo Muller Banzado, Prof. Dr. Eduardo Geraldo de Campos. Suas sugestões foram valiosas para o aprimoramento deste trabalho. Obrigado!

Um agradecimento especial a toda equipe do CIATox de Campinas incluindo todos os profissionais e alunos que participaram direta ou indiretamente para o sucesso deste projeto, em especial à Ana Carolina Furiosa Arantes e Marília Santoro Cardoso que contribuíram com as discussões, sugestões e análises das amostras.

A todos os professores e funcionários do Departamento de Farmacologia, assim como todos os colegas de pós-graduação desta renomada instituição.

E tão importante quanto, minha eterna gratidão aos pacientes e seus familiares que consentiram em participar deste trabalho.

Meu muito obrigado a todos!

EPÍGRAFE

"A ciência não conhece os países, porque o conhecimento pertence à humanidade e é a tocha que ilumina o mundo. A ciência é a alma da prosperidade das nações e a fonte de todo progresso."

Louis Pasteur

RESUMO

A Toxicologia como ciência milenar que é já era praticada pelos primeiros seres humanos que usavam seu conhecimento para caçar e também cometer homicídios. Atualmente, utilizada com diferentes propósitos, principalmente para a saúde, inclui em seus ramos abrangentes de conhecimento duas áreas de destaque: a Toxicologia Clínica e a Toxicologia Analítica. Atuando em conjunto, a Toxicologia Analítica se destaca pela aplicação de métodos inequívocos de identificação e quantificação de xenobióticos em diferentes matrizes biológicas com finalidade diagnóstica. A análise conjunta em múltiplas matrizes permite uma ampla janela de detecção e consequentemente a obtenção de inúmeras informações de relevância clínica e epidemiológica. Quando aplicada em um problema global de saúde pública como são os casos de tentativa de suicídio, os quais ocorrem mais de 1,6 milhão de tentativas por ano mobilizando equipes e recursos de saúde, as análises toxicológicas auxiliam no diagnóstico e tratamento das intoxicações assim como fornecem informações relevantes no auxílio à prevenção e controle de novas tentativas. Do exposto, o objetivo deste trabalho foi aplicar o protocolo de análise toxicológica sistemática, empregando diferentes métodos analíticos utilizados na rotina de atendimentos do CIATox de Campinas em amostras de urina, sangue e cabelo de pacientes atendidos em decorrência de tentativa de suicídio (TS), visando à determinação das principais substâncias psicoativas (SPA) e xenobióticos. Durante o período de um ano, foram atendidos 145 pacientes que tentaram cometer suicídio, com predominância do sexo feminino (66,2 %), média de idade (min-máx) de 31 anos (13-81), sendo o principal método utilizado para TS a intoxicação medicamentosa (59,3 %), a maioria dos pacientes (67,6 %) já havia cometido outras TS e, depressão foi o diagnóstico psiquiátrico predominante. Os resultados das análises em urina e sangue detectou que as principais classes de SPA foram benzodiazepínicos, antidepressivos e antipsicóticos, respectivamente. Para a matriz de cabelo, os antidepressivos foram os mais prevalentes. Entre as drogas de abuso monitoradas, a mais prevalente em todas as matrizes foi a cocaína e a menos prevalente a de drogas sintéticas. A SPA predominante em todas as matrizes foi o benzodiazepínico clonazepam. A média de substâncias codetectadas em todas as matrizes foi de 4,1. Foram obtidos diversos perfis relacionando as substâncias detectadas com as variáveis: diagnóstico de depressão, sexo, TS anterior e faixa

etária. As análises quantitativas de fármacos psicoativos em plasma mostraram a prevalência de concentração terapêutica, seguida pela concentração subterapêutica e tóxica. Todavia, para o grupo de antidepressivos, a prevalência foi da concentração subterapêutica. Referente às drogas de abuso, a concentração predominante foi de efeitos psicoativos. As análises em cabelo revelaram diferentes perfis de exposição, de forma individual por paciente e relativo às classes de SPA ao longo de 7,5 meses, com destaque para cocaína em que 84,1 % dos pacientes expostos diminuíram o seu padrão de consumo ao longo dos meses. Ao exposto, as análises toxicológicas aplicadas nesse aspecto podem ser consideradas ferramentas no auxílio à medidas de prevenção e promoção de saúde, evitando dessa maneira os prejuízos causados pelas SPA nas esferas da saúde, financeira e social.

Palavras-chave: Toxicologia; Sangue; Urina; Cabelo; Cromatografia; Espectrometria de Massas; Tentativa de Suicídio; Suicídio; Transtornos Mentais; Transtornos Relacionados ao Uso de Substâncias; Depressão; Substâncias Psicoativas; Drogas de Abuso.

ABSTRACT

Toxicology, as a millenary science, has existed since ancient times, when the first humans used its knowledge to hunt and also commit homicides. Nowadays, when applied for different purposes, most of them health-related, it is divided into two areas of emphasis: analytical toxicology and clinical toxicology. Working together, analytical toxicology stands out because it uses clear ways to identify and measure xenobiotics in different biological matrices for diagnostic purposes. The joint analysis in multiple matrices allows a wide window of detection and, consequently, the obtaining of innumerable information of clinical and epidemiological relevance. Toxicological analyses mobilizing health teams and resources will aid in the diagnosis and treatment of intoxications, as well as providing essential information to help avoid and limit suicide re-attempts, a global public health crisis that affects more than 1.6 million people each year. Based on the foregoing, the goal of this work was to apply the protocol of systematic toxicological analysis, using different analytical methods used in the CIATox Campinas services' routine on urine, blood, and hair samples of patients treated as a result of a suicide attempt (S.A.) to determine the main xenobiotic and psychoactive substances (PSA). One hundred forty-five patients who attempted suicide were treated over a one-year period, with a female predominance (66.2%), a mean age (min-max) of 31 years (13-81), drug intoxication as the primary technique of S.A. (59.3%), the majority of patients (67.6%) having already committed other S.A.s, and depression as the most common psychiatric diagnosis. The findings of urine and blood analyses revealed that the main classes of PSA were benzodiazepines, antidepressants, and antipsychotics, respectively. For the hair matrix, antidepressants were the most prevalent. Cocaine was the most common drug of abuse in all matrices, and designer drugs were the least common. The benzodiazepine clonazepam was the most common psychoactive substance found. The average of codetected substances in all matrices was 4.1. Different profiles linking the discovered compounds to the variables: depressive diagnosis, gender, previous S.A., and age group were obtained. Therapeutic concentrations of psychoactive substances in plasma were found to be more common, followed by subtherapeutic and toxic concentrations. Nevertheless, subtherapeutic concentrations were prevalent in the antidepressant group. Drugs of abuse had the highest concentration of psychoactive effects. Over 7.5 months, hair analyses

revealed distinct exposure profiles, individually by patient and related to PSA classes, with an emphasis on cocaine, where 84.1% of exposed patients reduced their consumption habit. Given the foregoing, toxicological analyses applied in this context can be regarded as tools to aid prevention and health promotion activities, thereby reducing the harm caused by PSA in the health, financial, and social spheres.

Keywords: Toxicology; Blood; Urine; Hair; Chromatography; Mass Spectrometry; Suicide attempt; Suicide; Mental Disorders; Substance-Related Disorders; Depression; Psychoactive Substances; Drugs of Abuse.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Representação esquemática das três etapas principais na análise toxicológica sistemática	24
Figura 2 – Representação esquemática da estrutura capilar	34
Figura 3 – Representação dos meios de incorporação através da passagem pela corrente sanguínea (1), pelas glândulas sudoríparas e sebáceas (2) e pela contaminação externa (3).	37
Figura 4 – Representação do procedimento de coleta de amostra queratínica de cabelo.	48
Figura 5 – Representação esquemática do protocolo sistemático de análises toxicológicas em múltiplas matrizes biológicas aplicado em pacientes atendidos em UER em decorrência de alterações clínicas provocadas por TS (* SPAs utilizadas como lança-perfume ou “loló”).	51
Figura 6 – Representação esquemática da metodologia de imunocromatografia, mostrando o procedimento de análise e critério de identificação	52
Figura 7 – (A) Distribuição de idade de todas as pessoas na base de dados. (B) Idades separadas por faixas etárias e sexo.	95
Figura 8 – Porcentagem de pessoas em cada sexo que responderam “sim” para as perguntas realizadas durante a entrevista psiquiátrica.....	95
Figura 9 – Distribuição de idade de todas as pessoas na base de dados em relação ao sexo (A); uso regular de maconha (B); diagnóstico de depressão (C); uso regular de álcool etílico (D); quantidade de TS(E); uso regular de cocaína (F).....	96
Figura 10 – Matrizes percentuais de correspondência entre o que foi respondido na entrevista psiquiátrica e as respectivas drogas detectadas na urina, sangue e cabelo.	98
Figura 11 – Número total de substâncias detectadas por pacientes (A) e número de detecções por classe de substâncias detectadas em urina (B).....	99
Figura 12 – Distribuição do número de (A) substâncias e (B) classes concomitantes encontradas na urina dos pacientes.	101
Figura 13 – Matriz de codetecção de classes de substâncias psicoativas e não psicoativas na urina.	102
Figura 14 – Matriz de codetecção de substâncias psicoativas e não psicoativas na urina.	103

Figura 15 – Rede de interações de substâncias psicoativas e não psicoativas na urina (Ex: cocaína).....	104
Figura 16 – Valores médios do número de substâncias (em laranja) e classes (em verde) detectadas na urina de pacientes; (A) que possuem depressão ou não, (B) por sexo masculino e feminino, (C) se é a primeira ou múltiplas tentativas de suicídio e (D) por faixa etária.	105
Figura 17 – Porcentagem de pacientes com as variáveis (A) depressão, (B) sexo, (C) quantidade de tentativas e (D) faixa etária dentro do total de pacientes que as substâncias mostradas foram detectadas na urina.....	106
Figura 18 – (A) Número total de pacientes por fármacos psicoativos. (B) Porcentagem de pacientes por classe	109
Figura 19 – Porcentagem dos três níveis de classificação de concentrações detectadas no sangue (plasma).....	110
Figura 20 – Número total de pacientes por drogas de abuso que possuem classificações “Sem efeito, Detectado, Psicoativo e Tóxico”.....	111
Figura 21 – Distribuição do número de (A) substâncias e (B) classes concomitantes encontradas em amostras de sangue/plasma dos pacientes.	113
Figura 22 – Matriz de codetecção de classes de substâncias no sangue.....	115
Figura 23 – Matriz de codetecção de SPAs no sangue.....	116
Figura 24 – Rede de interações de substâncias psicoativas e não psicoativas em plasma (Ex: THC).	117
Figura 25 – Valores médios do número de substâncias (em laranja) e classes (em verde) destacadas no sangue/plasma de pacientes (A) que possuem depressão ou não, (B) por sexo masculino e feminino, (C) se é a primeira e múltiplas tentativas de suicídio de (D) por faixa etária.	118
Figura 26 – Porcentagem de pacientes com as variáveis (A) depressão, (B) sexo, (C) quantidade de tentativas e (D) faixa etária dentro do total de pacientes que as substâncias mostradas foram detectadas no sangue.....	119
Figura 27 – Número total de pacientes por SPA detectada em cabelo (A) e número de detecções por classe de SPA (B).	122
Figura 28 – Distribuição do número de (A) substâncias e (B) classes concomitantes encontradas no cabelo. desvio padrão de 2,5..	125

Figura 29 – Matriz de codetecção de classes de SPAs no cabelo. Cada célula apresenta o número de vezes que substâncias de duas classes foram encontradas juntas no cabelo.	126
Figura 30 – Matriz de codetecção de substâncias psicoativas no cabelo.....	127
Figura 31 – Rede de interações de substâncias psicoativas e não psicoativas em cabelo (Ex: MDMA).....	128
Figura 32 – Valores médios do número de substâncias (em laranja) e classes (em verde) detectadas no cabelo de pacientes (A) que possuem depressão ou não, (B) por sexo masculino e feminino, (C) se é a primeira ou múltiplas tentativas de suicídio e (D) por faixa etária.	129
Figura 33 – Porcentagem de pacientes com as variáveis (A) depressão, (B) sexo, (C) quantidade de tentativas e (D) faixa etária dentro do total de pacientes que as SPAs mostradas foram detectadas no cabelo.....	131
Figura 34 – Variação percentual de antidepressivos em 193 segmentos de cabelo.	132
Figura 35 – Variação percentual de benzodiazepínicos em 161 segmentos de cabelo.....	133
Figura 36 – Variação percentual de antipsicóticos em 71 segmentos de cabelo. ...	134
Figura 37 – Variação percentual de cocaína e seus metabólitos em 88 segmentos de cabelo.	135
Figura 38 – Variação percentual de canabinoides (THC) em 17 segmentos de cabelo.	136
Figura 39 – Variação percentual de Clonazepam em 47 segmentos de cabelo.	137
Figura 40 – Variação percentual de Sertralina em 28 segmentos de cabelo.	138
Figura 41 – Variação percentual de Diazepam em 22 segmentos de cabelo.	139
Figura 42 – Variação percentual de Haloperidol em 23 segmentos de cabelo.	140
Figura 43 – Variação percentual de Fluoxetina em 21 segmentos de cabelo.	140
Figura 44 – Variação percentual de Citalopram em 18 segmentos de cabelo.	141
Figura 45 – Variação percentual de Amitriptilina em 12 segmentos de cabelo.	141
Figura 46 – Variação percentual de todas as substâncias detectadas nos segmentos de cabelo de um paciente.....	142

Figura 47 – Variação percentual de quatro substâncias psicoativas detectadas nos cinco segmentos de cabelo de um paciente do sexo masculino de 19 anos de idade.	143
Figura 48 – Variação percentual de oito substâncias psicoativas detectadas nos cinco segmentos de cabelo de um paciente do sexo feminino de 14 anos de idade.	144
Figura 49 – Variação percentual da exposição isolada de <i>crack</i> /cocaína e seus metabólitos, totalizando seis substâncias detectadas nos cinco segmentos de cabelo de um paciente do sexo feminino de 39 anos de idade.....	145
Figura 50 – Variação percentual de oito substâncias psicoativas detectadas nos cinco segmentos de cabelo de um paciente do sexo feminino de 37 anos de idade.	146
Figura 51 – Variação percentual de 6 substâncias psicoativas detectadas em cinco segmentos de cabelo, duas substâncias detectadas em três segmentos e uma substância detectada em dois segmentos de um paciente do sexo masculino de 16 anos de idade.....	147

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Tempo de retenção e parâmetros de otimização do EM para análise confirmatória de cocaína e metabólitos por CG-EM/EM	54
Tabela 2 – Variação aceitável em função da intensidade relativa dos íons para cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas	54
Tabela 3 – Tempo de retenção e parâmetros de otimização do EM para análise confirmatória de THC-COOH por CG-EM/EM.....	56
Tabela 4 – Principais classes de fármacos e drogas de abuso com caráter básico e neutro que podem ser identificadas pelo presente método	59
Tabela 5 – Parâmetros de otimização do EM, tempo de retenção e limite de detecção (LD) para análise de fármacos, drogas e praguicidas em urina por CL-EM/EM	61
Tabela 6 – Parâmetros de otimização do EM, T.R. e limites de detecção e quantificação para análise de canabinoides em plasma por CG-EM/EM	69
Tabela 7 – Parâmetros de otimização do EM, tempo de retenção e limites de detecção e quantificação para análise de ácido valproico em plasma por CG-EM/EM	71
Tabela 8 – Parâmetros do EM otimizados, tempo de retenção, PI utilizado e linearidade para dosagem de SPA em plasma por CL-EM/EM	75
Tabela 9 – Parâmetros do EM otimizados, tempo de retenção, PI utilizado e linearidade para dosagem de SPA em cabelo por CL-EM/EM	80
Tabela 10 – Lista de substâncias psicoativas quantificadas em plasma/sangue dos pacientes atendidos em decorrência de tentativa de suicídio com as respectivas técnicas analíticas empregadas, seus limites de detecção (LD) e quantificação (LQ), e o critério utilizado para interpretação dos resultados	86
Tabela 11 – Características demográficas e clínicas dos pacientes que tentaram suicídio e foram atendidos na UER HC Unicamp no período de um ano (2017-2018)	94
Tabela 12 – Resultados analíticos para dosagem de SPAs em amostras de plasma e sangue total (etanol) coletada durante a admissão de pacientes que tentaram suicídio e foram atendidos na UER Unicamp	111

Tabela 13 – Resultados analíticos para dosagem de SPAs em amostras de cabelo, referente ao segmento “A” (1,5cm proximal) coletada de pacientes que tentaram suicídio e foram atendidos na UER HC Unicamp.....123

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABRACIT - Associação Brasileira de Centros de Informação e Assistência Toxicológica e Toxicologistas Clínicos

ADT - Antidepressivos tricíclicos

AEME - anidroecgonina metil éster

ANOVA - *One-way analysis of variance*

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ATS - análise toxicológica sistemática

CG - Cromatografia Gasosa

CG-EM - Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrômetro de massas

CG-EM/EM - Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrômetro de massas sequencial

CIATOX - Centro de Informação e Assistência Toxicológica

CL-EM/EM - Cromatografia líquida acoplada a espectrômetro de massas sequencial

CQ - Controle de qualidade

DATATOX - Sistema Brasileiro de Dados de Intoxicações

DIC - Detector de ionização por chama

EFS - extração em fase sólida

ELL - extração líquido-líquido

EM - Espectrômetro de massas

ESI - *electrospray*

EWDTS - *The European Workplace Drug Testing Society*

GABA - ácido gama aminobutírico

GLP - Gás Liquefeito de Petróleo

HC-Unicamp - Hospital de Clínicas da Unicamp

HPPD - Transtorno perceptivo persistente por alucinógenos

IAM - infarto agudo do miocárdio

IMAO - Inibidores da monoamina oxidase

IOT - Intubação orotraqueal

IRND - inibidores da recaptação de noradrenalina-dopamina

ISRS - inibidores seletivos de receptação de serotonina

ISRSN - inibidores seletivos da recaptação da serotonina e da noradrenalina

LD - limite de detecção

LQ - limite de quantificação

LSD - dietilamida do ácido lisérgico

LTA - Laboratório de Toxicologia Analítica

MDA - 3,4-metilenodioximetanfetamina

MDMA - 3,4-metilenodioximetanfetamina

MIP - medicamento isento de prescrição

MRM - modo de monitorização de reações múltiplas

NPD - Detector de nitrogênio e fósforo

NSP - novas substâncias psicoativas

OMS - Organização Mundial da Saúde

PI - padrão interno

PSS - *poison severity score*

RDC - Resolução da Diretoria Colegiada

SAMHSA - *Substance Abuse and Mental Health Services Administration*

SINAN - Sistema de Informação de Agravos de Notificação

SNC - sistema nervoso central

SOHT - *Society of Hair Testing*

SPA - substância psicoativa

SUPRE-MISS - *Suicide Prevention-Multisite Intervention Study on Suicide*

TS - tentativa de suicídio

TCLE - termo de consentimento livre e esclarecido

UER - unidade de emergência referenciada

UNODC - *United Nations Office on Drugs and Crime*

UTI - Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	23
1.1. Toxicologia analítica.....	23
1.2. Matrizes biológicas	29
1.3. Comportamento suicida.....	38
1.3.1. Suicídio e abuso de substâncias psicoativas	40
2. OBJETIVO	44
3. METODOLOGIA	45
3.1. Tipo de estudo & critério de inclusão	45
3.2. Captação de pacientes	46
3.3. Coleta de amostras biológicas	47
3.3.1. Sangue total e plasma	47
3.3.2. Urina.....	47
3.3.3. Cabelo.....	48
3.4. Análise toxicológica sistemática	48
3.4.1. Métodos analíticos aplicados	52
3.4.1.1. Triagem para cocaína e canabinoides por imunocromatografia	52
3.4.1.2. Detecção de cocaína e metabólitos em urina por CG-EM/EM..	53
3.4.1.3. Detecção de THC-COOH em urina por CG-EM/EM.....	55
3.4.1.4. Detecção de etanol em urina por HS-CG-DIC	56
3.4.1.5. Triagem de fármacos, drogas e praguicidas em urina por CG-EM	57
3.4.1.6. Triagem de fármacos, drogas de abuso e praguicidas em urina por CL-EM/EM	60
3.4.1.7. Dosagem de etanol em sangue total por HS-CG-DIC	65
3.4.1.8. Dosagem de inalantes em sangue total por HS-CG-DIC	65
3.4.1.9. Dosagem de canabinoides em plasma por CG-EM/EM	67
3.4.1.10. Dosagem de ácido valproico em plasma por CG-EM/EM ...	69
3.4.1.11. Dosagem de SPA (fármacos e drogas de abuso) em plasma por CL-EM/EM	71

3.4.1.12. Dosagem de SPA (fármacos e drogas de abuso) em matriz queratínica (cabelo) por CL-EM/EM	78
3.5. Análise de dados	83
4. RESULTADOS.....	93
4.1. Dados gerais.....	93
4.2. Urina.....	98
4.3. Sangue e plasma	108
4.4. Cabelo	121
5. DISCUSSÃO	148
6. CONCLUSÃO	176
7. REFERÊNCIAS	178
8. ANEXOS	192
ANEXO 1 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP)	192
ANEXO 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO AO PACIENTE	195
ANEXO 3 – QUESTIONÁRIO SOCIODEMOGRÁFICO	198
ANEXO 4 – ESCALA DE BECK DE INTENCIONALIDADE SUICIDA	220
ANEXO 5 – ÍNDICE DE BEM-ESTAR DA OMS	223
ANEXO 6 – DIAGNÓSTICO PSIQUIÁTRICO NA UER.....	224

1. INTRODUÇÃO

1.1. Toxicologia analítica

Desde os tempos mais remotos e com o avanço das ciências médicas, é sabido que diferentes substâncias afetam o corpo humano de certa maneira. De forma geral, as pessoas querem saber como as substâncias agem sobre as principais funções corporais, quer seja acalmando-as quer seja paralisando-as, levando à cura de uma patologia ou à morte intencional. Uma discussão duradoura ainda investiga sobre por que substâncias distintas agem de maneira diversa em diferentes pessoas, ambientes, combinações e por fim, se essas substâncias são inerentemente eficazes, tóxicas ou apenas em quantidades específicas (1).

Logo, no auxílio a essa discussão apresentada, a toxicologia analítica, a qual é um ramo de atuação da toxicologia, tem como premissa a detecção, identificação e medição de xenobióticos (praguicidas, venenos, poluentes, metais), drogas, fármacos e seus metabólitos, em matrizes biológicas ou no estado *in natura*. A toxicologia analítica, assim como a toxicologia, se destaca pelos principais objetivos em comum dessa ciência, que incluem o auxílio diagnóstico, prognóstico, tratamento e prevenção das intoxicações, por meio da realização de análises toxicológicas, seguida de sua interpretação farmacológica e toxicológica (2–4).

Nesse contexto, a importância da toxicologia analítica, principalmente sob o aspecto clínico, está no fato de ser o único meio pelo qual se pode obter confirmação fidedigna da natureza, magnitude e tempo da exposição a um agente tóxico em específico ou a um grupo de diferentes agentes (5).

Para cumprir com êxito seus objetivos, especificamente a identificação inequívoca de todos os xenobióticos presentes em uma amostra biológica proveniente de casos sem informações pertinentes do histórico de exposição que possam auxiliar o toxicologista analítico, um protocolo sistemático deve ser empregado (2,4,6,7).

Além disso, a análise toxicológica sistemática (ATS) é determinada como a busca químico-analítica em diferentes matrizes (sangue, plasma, tecidos, cabelo, unhas e outros) por substâncias potencialmente tóxicas, cuja presença é incerta e sua identidade é desconhecida. O objetivo final da análise sistemática é a exclusão

de todas as substâncias potencialmente contidas na amostra, com exceção das efetivamente presentes. Em síntese, são procedimentos de alto desempenho na toxicologia analítica que significam que milhares de substâncias tóxicas relevantes podem ser monitorizadas simultaneamente usando um único protocolo analítico (4,6,8).

Todavia, o empecilho na ATS visando à triagem de drogas de abuso, novas substâncias psicoativas (NSP), fármacos, praguicidas e de agentes desconhecidos é detectar de forma inequívoca a maior variedade possível de compostos em uma amostra tão pequena quanto possível em alta sensibilidade, mas sem resultados falsos positivos. Na área clínica, forense (também no controle de *doping*), os compostos a serem analisados são frequentemente desconhecidos. Portanto, o primeiro passo antes da quantificação é identificar os compostos de interesse. Por conseguinte, a fim de assegurar a confiabilidade do processo sistemático, uma amostra deve ser separada para permitir a confirmação dos resultados usando técnica diferente e/ou a quantificação do agente tóxico presente para auxílio na interpretação clínica dos resultados (2,4,7).

Assim, a ATS pode ser dividida em três fases principais (Figura 1) apresentadas a seguir: o preparo da amostra que inclui extração, isolamento e concentração dos analitos, separação e detecção por diferentes técnicas e, por fim, identificação dos analitos com referências rastreáveis (2,8).

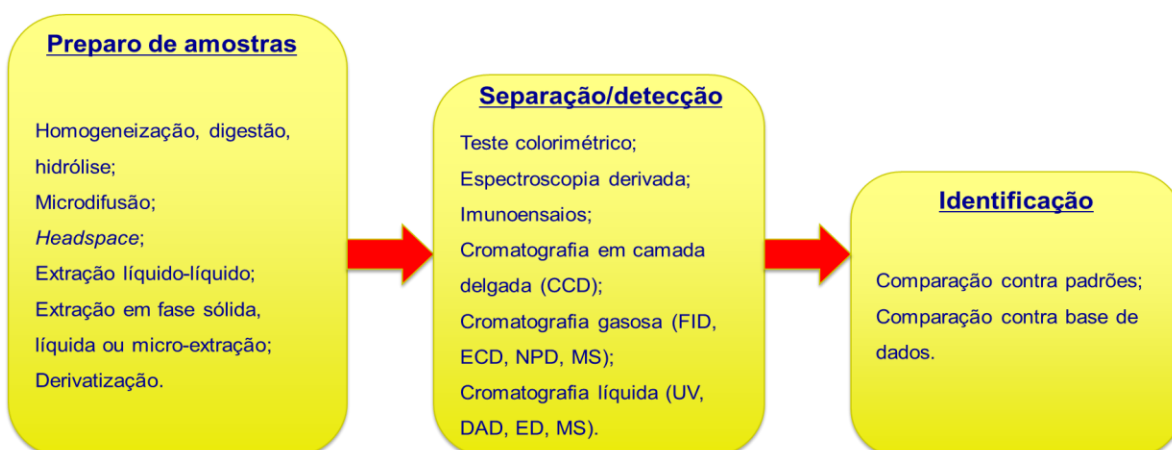


Figura 1 – Representação esquemática das três etapas principais na análise toxicológica sistemática. Fonte: Adaptado de (2).

A primeira etapa da ATS é o preparo da amostra, que tem por finalidade extrair, isolar e concentrar todos os agentes tóxicos importantes enquanto remove os componentes potencialmente interferentes da matriz biológica, incluindo moléculas orgânicas endógenas e exógenas como pigmentos, lipídios, açúcares, proteínas, hormônios, neurotransmissores e outros. Portanto, uma ampla variedade de compostos de interesse com características físico-químicas distintas como lipofílicos, hidrofílicos, ácidos, básicos e neutras deve ser extraída e isolada (2,4).

Além do mais, em caso de a matriz biológica a ser analisada ser sólida como a matriz queratínica de cabelo ou em caso de vísceras, uma etapa prévia de digestão química com uma base forte (NaOH 10 M) ou pulverização mecânica por meio de homogeneizador contendo esferas cilíndricas de aço pode ser utilizada com propósito de melhorar a eficiência da extração pelo aumento da superfície de contato da matriz com o solvente extrator (9,10). Dependendo da sensibilidade da técnica de identificação utilizada, procedimentos como hidrólise (ácida, básica ou enzimática usando β -glucuronidase/arilsulfatase) podem aumentar a recuperação dos analitos na forma livre ao analisar amostras de urina. Certamente, em casos de suspeita de NSP em amostras de urina, o procedimento de hidrólise enzimática deverá ser realizado. Caso seja possível monitorar os metabólitos conjugados, a hidrólise poderá ser ignorada (2,11).

As principais técnicas rotineiramente utilizadas no preparo de diferentes tipos de amostras biológicas para serem analisadas por cromatografia e espectrometria de massas objetivando a extração de analitos de interesse toxicológico compreendem: extração líquido-líquido (ELL) e a extração em fase sólida (EFS), com vantagem da ELL por ser um procedimento simples, eficiente e barato; no entanto, com menor seletividade na remoção de interferentes e maior exposição dos toxicologistas aos solventes orgânicos, itens que a EFS leva vantagem apesar do seu alto custo (3).

Entretanto, uma nova variedade de EFS dispersiva vem sendo utilizada rotineiramente em laboratórios de toxicologia em virtude da sua praticidade, baixo custo e utilização de pouco volume de insumos e de amostra: é a técnica de micro *QuEChERS*, acrônimo para *Quick, Easy, Cheap, Effective, Rugged and Safe* (rápido, fácil, barato, efetivo, robusto e seguro). Trata-se de uma técnica desenvolvida

inicialmente para análise de resíduos de agrotóxicos em matrizes com baixo teor de gordura e hoje é amplamente aplicada em matrizes biológicas com finalidade clínica e forense. É composta pelas seguintes etapas: extração com solvente, partição em água através do uso de um sal e limpeza por meio do uso de um sorvente. Todo o processo pode ser miniaturizado e modificado de forma simples para uma melhor eficiência do processo de extração, propriedade esta importante que auxilia na disseminação do uso dessa técnica em diferentes áreas e matrizes biológicas (12,13).

Além do mais, na análise de substâncias voláteis como o etanol e os inalantes conhecidos popularmente como lança-perfume ou “loló”, a técnica de extração de *headspace* seguida de análise por cromatografia gasosa é a técnica de escolha. Nessa técnica, os compostos voláteis são extraídos da matriz biológica por volatilização após aquecimento, passando da fase líquida para a fase gasosa (*headspace* ou espaço confinante), a qual pode ser introduzida diretamente no sistema de cromatografia a gás (CG). Os constituintes não voláteis da matriz como fármacos, praguicidas, drogas de abuso permanecem retidos juntos à amostra (2,3,14).

Para realizar análises por CG (técnica amplamente utilizada em ATS) com diferentes detectores (DIC, NPD, EM), é necessário que as substâncias sejam suficientemente voláteis e termicamente estáveis. Os xenobióticos que possuem em sua estrutura molecular grupos polares como carboxila, hidroxilas, aminas (primárias ou secundárias) apresentam baixa volatilidade e serão, portanto, necessárias etapas de derivatização para que análises por CG-EM sejam viáveis (3,6,15). A etapa de derivatização é uma reação química de modificação dos analitos a serem pesquisados que produzirá novos compostos (analito+derivatizante), garantindo a volatilidade e aumento da sensibilidade e seletividade quando analisado por CG-EM. As reações de derivatização comumente utilizadas para compostos básicos são: acetilação (ex: MDMA), trifluoroacetilação (ex: NBOMe), pentafluoropropionilação (ex: anfetamina), heptafluorobutirilação (ex: morfina) e trimetilsililação (ex: benzoilecgonina). Para compostos ácidos: metilação (ex: ácido valproico) e *tert*butildimetilsililação (ex: THC-COOH) (3,16,17).

Ademais, o objetivo da etapa de diferenciação e detecção é identificar todos os compostos relevantes no menor tempo possível e de forma inequívoca. É necessária

uma combinação de ensaios relativamente não específicos (“universais”) como os imunoenaios e métodos altamente seletivos como os cromatográficos. Quanto maior o número e variedade de técnicas disponíveis, maior a probabilidade de essa(s) substância(s) desconhecida(s) ser(em) identificada(s) corretamente (2).

Assim, a escolha dos métodos para ATS depende principalmente da finalidade que se deseja atender. O protocolo padrão usual muitas vezes inclui análises de triagem seguidas pelos testes confirmatórios e por fim análises quantitativas. Se uma única classe farmacológica for o alvo da análise, imunoenaios gerais (por exemplo: para benzodiazepínicos) podem ser usados para análise preliminar com a finalidade de excluir os resultados negativos e verificar os presumivelmente positivos. Como mencionado, os resultados positivos na triagem devem ser confirmados por um segundo método de princípio físico-químico diferente, que seja tão sensível quanto o teste de triagem e que forneça o mais alto nível de confiança no resultado obtido (4,5).

Em contraste, técnicas hifenizadas como CL-EM/EM, CG-EM e CG-EM/EM podem fornecer identificação robusta dos mais variados tipos de xenobióticos, particularmente quando combinados com bibliotecas eletrônicas de dados de fragmentação por ionização por impacto de elétrons (para CG-EM), os quais podem ser pesquisados rapidamente para confirmar a identidade de um composto suspeito (3,18).

A técnica de CG-EM até hoje tem sido a técnica mais utilizada para confirmação de análises de triagem. Se a demanda for para a pesquisa de diferentes classes e tipos de substâncias, como é o caso de SPA, medicamentos e praguicidas, a estratégia de triagem deve ser mais ampla, pois vários milhares de xenobióticos de interesse clínico estão disponíveis no mercado em todo o mundo. Por essas razões, são necessários procedimentos de ATS que permitam a detecção simultânea do maior número possível de substâncias tóxicas nas amostras biológicas (4,6).

Segundo Maurer, o procedimento de triagem por CG-EM mais abrangente permite a detecção de mais de 2.000 diferentes medicamentos, drogas de abuso, praguicidas e seus metabólitos. Como pré-requisito para esse procedimento, é necessário ter a padronização de todas as etapas envolvidas que vão desde o processo de hidrólise ácida em grande volume de amostra de urina, extração ELL,

derivatização por acetilação acelerado por micro-ondas, análise por CG-EM em modo de varredura (*fulscan*), elucidação do espectro de massas (deconvolução) com posterior comparação em bibliotecas eletrônicas específicas de espectro de massas. Aplicando-se esse protocolo sistemático é possível detectar até mesmo compostos inesperados passíveis de análise por CG-EM. Esse método abrangente de triagem por CG-EM é considerado padrão ouro em análises toxicológicas com finalidade de urgência, pois a quebra dos conjugados feita pela hidrólise ácida de forma rápida permite a otimização do tempo gasto, o que é extremamente importante nesse campo de atuação (4,6,11,16).

A análise de compostos que são hidrossolúveis, termolábeis ou que apresentam baixa concentração biodisponível fica comprometida por CG-EM, prejudicando o processo de análise sistemática. Diante desses quesitos, a CL-EM/EM consegue suprir as limitações da CG-EM, permitindo analisar uma ampla gama de compostos de alto e baixo peso molecular, com propriedades distintas, especialmente para compostos hidrofílicos e também lipossolúveis (2,18).

Após anos de evolução instrumental, a CL-EM/EM com ionização por *electrospray* (ESI) está se tornando cada vez mais importante na rotina de análises toxicológicas em diferentes áreas de atuação, especialmente para a quantificação das SPA identificadas na triagem em amostras de sangue e matrizes complexas. Além disso, aliada à sua alta capacidade de detecção, tornou-se possível a identificação inequívoca e quantificação precisa de novas substâncias psicoativas que apresentam concentrações extremamente baixas em matrizes biológicas na ordem de pg/mL. Outra aplicação importante da CL-EM/EM contempla a determinação em nível de “traço” de SPA em matriz queratínica de cabelo em casos de crimes facilitados pelo uso de drogas ou para a verificação do consumo crônico de álcool por meio da identificação dos conjugados de etanol em plasma, urina ou cabelo (4,9,18).

Para a aplicação na ATS, as melhores estratégias de análise por CL-EM/EM são baseadas em análise de varredura em modo de monitoramento de reações múltiplas (MRM). A maioria dos procedimentos de triagem por CL-EM/EM concentra-se em procedimentos de triagem de múltiplos alvos específicos, em vez de aplicar um protocolo de ATS (*unknown screening*). Isso significa que eles permitem a triagem específica de um determinado número de compostos no modo MRM,

enquanto os compostos não incluídos na lista de monitoramento a priori não podem ser detectados (2,4,18).

A última etapa do processo de ATS é comparar os dados adquiridos na etapa anterior com os padrões de referência de cada composto monitorado submetido ao mesmo procedimento de análise e/ou através de informações encontradas em banco de dados também validado. A identificação de substâncias em ATS é realizada por meio da comparação do seu comportamento em um determinado sistema analítico, estritamente padronizado, com dados presentes em bases de dados cuja reprodutibilidade interlaboratorial é conhecida. Claramente, os bancos de dados usados na identificação de compostos precisam ser atualizados regularmente e devem incluir informações não apenas sobre compostos originais, mas também metabólitos, interferentes comuns e possíveis contaminantes. Como exemplo, existem diversas bibliotecas de espectro de massas para sistema de CG-EM (ionização por impacto de elétrons), CL-EM (*ion trap*), CL-EM de alta resolução (Q-TOF), entre outros disponíveis em formato gratuito e privado (2,6,8,16).

1.2. Matrizes biológicas

A interpretação farmacológica e toxicológica do resultado obtido durante uma análise toxicológica é dependente, sobretudo, da matriz biológica submetida ao exame especialmente pelas diferenças relacionadas à janela de detecção e ao perfil de distribuição das SPA em cada matriz. As matrizes biológicas de maior relevância e utilização na prática clínica submetidas a análises toxicológicas de urgência são sangue (total, soro ou plasma), urina e conteúdo ou lavado gástrico que devem ser coletadas na admissão hospitalar, antes da implementação das medidas terapêuticas (2,3,19,20).

Quando as SPA são ingeridas, elas são absorvidas no trato gastrointestinal e distribuídas aos diferentes tecidos do corpo. Substâncias administradas de forma intravenosa, inaladas ou aspiradas (intranasal) evitam a absorção gastrointestinal e são distribuídas imediatamente do sangue para os tecidos. Uma vez que a maioria das SPA são lipossolúveis, elas sofrerão amplo metabolismo hepático convertendo-as em metabólitos hidrossolúveis, sendo eliminados preferencialmente pela urina. O sangue, conhecido como o compartimento central, o qual se comunica com todos os

órgãos e tecidos, reflete os níveis absorvidos em sua totalidade, evidenciando momento a momento de uma substância após sua exposição. No entanto, apresentam as janelas de detecção mais precoces e mais curtas para os compostos. A urina oferece uma janela um pouco mais longa de detecção para SPA, geralmente variando de um dia após o consumo a várias semanas dependendo de vários fatores relacionados ao indivíduo. Cabelo, unha e meconio, são matrizes biológicas classificadas como alternativas, e oferecem as janelas de detecção mais longas (semanas a meses) (2,3,19).

A urina humana é um líquido de coloração amarela, podendo variar sua tonalidade e cor em decorrência do grau de hidratação, uso de medicamentos e/ou alimentos ou da presença de processos patológicos. É secretado pelos rins, coletado na bexiga e excretado pela uretra. É composta de 91 até 96% de água e o restante complementado por sais inorgânicos, ureia, compostos orgânicos e amônia, o qual sua % de composição dependerá principalmente da dieta do indivíduo. A variação na produção total de urina deve-se principalmente à ingestão de líquidos e ao tamanho do corpo. O pH da urina recém coletada é neutro com uma média de pH de 6,2, com valores médios de pH de 5,5 a 7,0. As mudanças no pH urinário também dependem da dieta do indivíduo (21).

Para as análises toxicológicas, a urina é considerada uma matriz convencional, geralmente contém maiores concentrações de fármacos, drogas de abuso e principalmente de seus metabólitos do que as encontradas no sangue, além de ser uma amostra não invasiva e, portanto, é a matriz biológica de escolha para as triagens qualitativas em situações emergenciais. A maioria das SPA permanece detectável por períodos de tempo maiores na urina (dias) do que no sangue (horas). A presença de metabólitos pode ajudar na identificação de um xenobiótico, mas nem todos os agentes tóxicos são excretados na urina na forma inalterada ou por meio de metabólitos (2,22).

A amostra de urina deve ser obtida assim que ocorrer a suspeita de intoxicação, idealmente antes do início de qualquer terapia farmacológica. A coleta pode ser feita de forma espontânea ou por meio de sonda com bolsa coletora. Nenhum conservante deve ser adicionado na amostra fresca. Algumas classes de SPA como os antidepressivos tricíclicos, causam retenção urinária. Caso a amostra de urina seja coletada precocemente, a mesma pode conter quantidades ínfimas de

antidepressivos. Altas concentrações de algumas SPA ou metabólitos podem conferir cores características à urina (azul fluorescente: flunitrazepam) (2,3,22).

O fator mais relevante para a análise toxicológica em urina é a sua interpretação, já que a detecção de uma substância nessa matriz não significa necessariamente que esta seja a causa da intoxicação, pois a exposição pode ter ocorrido dias antes do evento de forma terapêutica e pode não estar relacionada à situação aguda. No entanto, para substâncias de alta toxicidade sem propósito terapêutico como praguicidas da classe dos carbamatos (“chumbinho”), organofosforados, herbicida paraquat, a sua detecção urinária feita por técnicas de baixa sensibilidade aponta que o paciente está intoxicado por esses xenobióticos (3,22,23).

A quantificação de SPA na urina é menos importante do que no sangue, uma vez que as concentrações podem variar consideravelmente dependendo do estado de hidratação corporal e do pH urinário. Ao exposto, essa prática não é realizada na rotina de serviços de análises de emergência. Além disso, compostos na urina já passaram pelo processo de excreção do organismo, modo que suas concentrações são de pouca relevância no que diz respeito aos efeitos tóxicos apresentados. Análises quantitativas em urina são realizadas especificamente para confirmação de resultados de imunoenaios e/ou para determinações que devem atender a determinados valores de corte (como nos programas para verificar a exposição às drogas de abuso no ambiente de trabalho e no monitoramento biológico ocupacional). Vale destacar que para finalidade clínica de emergência, não existe valor de corte (*cutoff*) (2,3,5,23).

Além do mais, o sangue é o fluido corporal que circula pelas artérias, capilares e veias compondo o sistema circulatório de humanos e fornecendo nutrientes e oxigênio para as células, assim como remove por meio do mesmo sistema circulatório os resíduos metabólicos para fora das mesmas células. O corpo humano adulto contém cerca de cinco a seis litros de sangue. É composto por células sanguíneas suspensas no plasma. O plasma, que constitui 55% do fluido sanguíneo, é principalmente água (92% em volume) e contém em sua composição proteínas, glicose, íons minerais, hormônios, dióxido de carbono entre outros. Normalmente, na maioria dos exames toxicológicos obtém-se o sangue venoso (2).

A obtenção do plasma a partir do sangue total ocorre por separação do sangue total anticoagulado por meio da centrifugação. A quantidade de plasma obtida é maior do que a de soro após separação do sangue total. Quando amostras de plasma são usadas, cuidados devem ser tomados com os anticoagulantes e o uso de gel de separação, as quais podem causar interferência com algumas substâncias ou sistemas de ensaio. Os tubos de citrato de sódio contêm de 0,5 a 1mL de uma solução aquosa anticoagulante, a qual pode diluir a amostra de sangue e prejudicar a análise quantitativa. O uso de fluoreto de sódio associado ao EDTA é recomendado para tentar estabilizar analitos como a cocaína e clonazepam e também prevenir a fermentação da glicose em etanol (2,3,22). No entanto, na ausência de todos esses fatores, não há diferenças clinicamente significativas entre o uso de soro ou plasma e qualquer um pode ser usado em análises quantitativas (2,4,22).

A matriz biológica sangue (total, plasma ou soro) também é classificada como convencional, geralmente de fácil obtenção apesar do seu processo invasivo, porém é a que apresenta maior relevância. A relevância clínica existe já que é a amostra de escolha para as análises quantitativas e de forma única possibilita a melhor correlação entre os níveis medidos com os diferentes níveis de efeitos biológicos observados em pacientes expostos a diferentes quantidades de SPA, correlação essa que não é possível de se realizar com amostras de urina e cabelo. Como limitação, possui janela de detecção restrita para muitos fármacos e substâncias psicoativas (horas/dia) (2,3,23).

A faixa de concentração plasmática classificada como terapêutico, farmacologicamente é o estado de equilíbrio estável (*steady state*) de concentrações que precisam ser alcançadas para que o fármaco exerça seu benefício por meio do efeito clínico significativo sem a manifestação de efeitos colaterais graves. Outra classificação para a faixa de concentração plasmática é a subterapêutica em que o nível de um fármaco não atinge seu efeito terapêutico particular. Embora isso geralmente não seja desejado, alguns fármacos com um propósito terapêutico específico podem ser administrados em doses subterapêuticas para alcançar um efeito diferente. Por exemplo, os antidepressivos tricíclicos são usados na prática atual em doses suficientes para aliviar a depressão, no entanto, eles também são

frequentemente usados em doses baixas (subterapêuticas) para promover outros sintomas como a indução do sono ou aliviar dores crônicas (22,24).

No entanto, a faixa de concentração plasmática classificada como tóxica é a concentração acima da qual podem ocorrer efeitos tóxicos graves e dependentes diretamente da concentração medida. Os níveis tóxicos são expressos como um intervalo, o que significa que os efeitos tóxicos podem começar em algum lugar neste intervalo, dependendo do paciente e de seu histórico clínico. Deve-se levar em consideração que esses valores nunca são estáticos e podem mudar com o avanço do conhecimento ou com outros usos (terapêuticos) daquele fármaco (22,25).

Essas classificações de faixa de concentração plasmática são dados orientativos uma vez que é sabido da existência de uma ampla suscetibilidade individual aos efeitos de fármacos psicoativos, drogas de abuso e outros xenobióticos. Esses níveis de concentração, se utilizados em processo constante de monitorização terapêutica, podem servir de sinal de alerta para o médico atuar no manejo e correção da dose prescrita principalmente nos pacientes tolerantes a determinado fármaco e que apresentam faixa de concentração plasmática tóxica (22,25).

O cabelo é uma matriz biológica complexa, que difere entre indivíduos em cor, tamanho, textura e quantidade. Conhecido por ser um biomaterial filamentosos é constituído, sobretudo, por proteínas (65-95 %), em especial a queratina, e demais constituintes como água (15-35 %), lipídeos (1-9 %) e minerais (até 1 %). A estrutura do cabelo humano é bem conhecida e possui três partes. A medula é uma região desordenada e frouxamente compactada, perto do centro do cabelo, cercada pelo córtex, que contém a maior parte da massa de fibra, consistindo, principalmente, de proteínas de queratina e lipídios. O córtex é circundado pela cutícula, uma camada de células mortas sobrepostas formando uma camada protetora ao redor do cabelo. A estrutura do cabelo humano pode ser vista na Figura 2 (22,26–28).

O número total de folículos pilosos em um adulto é estimado em cerca de 5 milhões, com 1 milhão encontrados na cabeça. Os folículos pilosos estão inseridos no epitélio epidérmico da pele, aproximadamente 3 a 4 mm abaixo da superfície da pele, é cercado de músculos, glândulas sebáceas e sudoríparas, cobrindo grande parte da extensão do corpo humano (22,26,28).

Além disso, vários fatores afetam o crescimento do cabelo, incluindo idade, estágio de desenvolvimento, sexo, gravidez, distúrbios metabólicos e genéticos, nutrição e mudanças sazonais. O crescimento do cabelo é um processo cíclico conduzido por mudanças na atividade das citocinas, resultando em cabelos individuais no corpo em vários estágios do ciclo de crescimento. Os três estágios reconhecidos no crescimento do cabelo são as fases anágena (fase de crescimento), catágena (fase intermediária) e telógena (fase de queda). O ciclo começa com a fase anágena, a qual representa o desenvolvimento e crescimento com duração de 7 a 94 semanas, dependendo da região anatômica. Aproximadamente 85 % a 90 % dos fios se encontram nesta fase. A fase subsequente catágena é um período que abrange apenas 1 % dos fios, sendo uma fase de transição que dura apenas algumas semanas. Nessa fase, o bulbo folicular se encontra inativo e a papila dermal se contrai conforme o folículo se aproxima da fase telógena, a última fase, considerada a fase de inatividade do fio, onde o cabelo não está mais em crescimento ativo. (3,9,28).

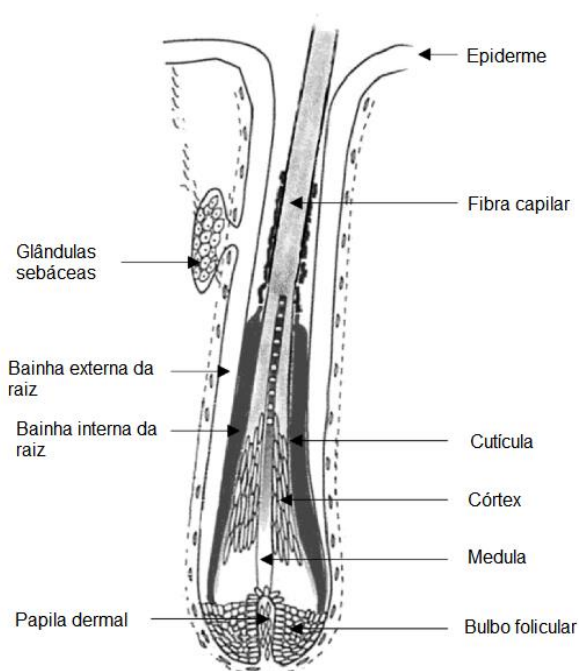


Figura 2 – Representação esquemática da estrutura capilar. Fonte: Adaptado de (26), extraído de (28).

Matrizes queratínicas como o cabelo, pelos e unhas, são consideradas matrizes alternativas nas análises toxicológicas com algumas aplicações bem consolidadas e outras ainda sob alvo de pesquisas em diferentes áreas dentro das

ciências médicas, como nos estudos de mudanças no metaboloma ao longo dos trimestres gestacionais avaliados pela análise de cabelo. A principal vantagem do uso da matriz cabelo nas análises toxicológicas é a capacidade de fornecer detalhes históricos da exposição de um indivíduo a SPA após o uso crônico, mas também é possível detectar SPA no cabelo após uma única exposição tornando-se, portanto, uma importante matriz de análise dentro da toxicologia forense e clínica. Ao contrário das matrizes biológicas tradicionais, às SPA incorporadas à matriz de cabelo permanecem relativamente estáveis por muitos meses ou mesmo anos (2,9,29).

Como já apresentado, a janela de detecção em urina e sangue reflete a exposição a SPA feita dias ou horas antes da coleta da amostra, uma vez que as características farmacocinéticas dessas SPA irão refletir um período relativamente curto de detecção após o uso da SPA. Por outro lado, como o cabelo cresce a uma velocidade constante de aproximadamente 1 cm por mês, a análise desse segmento fornecerá um perfil histórico da exposição à SPA durante o período de um mês anterior à coleta da amostra. Se forem analisados 5 cm de cabelo segmentados em cinco fragmentos de 1 cm, será possível avaliar cada período de mês anterior à coleta, até 5 meses (2,3,9).

À medida que o cabelo cresce e novas exposições ocorrem ou não, o cabelo registrará o histórico de exposição e/ou abstinência às SPA. Essa característica faz com que o principal benefício da análise de cabelo é o fato de ser capaz de mostrar a tendência do hábito de consumo de diferentes SPA durante um período de tempo maior comparado às matrizes convencionais (2,3,9).

No que tange à correlação de dose de SPA vs resposta apresentada na matriz de cabelo, embora estudos controlados feitos com animais e humanos tenham apoiado uma relação linear entre a dose administrada e as concentrações encontradas no cabelo para certas drogas (cocaína, anfetamina e metanfetamina), a grande maioria dos estudos demonstrou que não existe uma relação linear para as diversas SPA (fármacos e drogas de abuso). A justificativa provável se dá a partir da variação individual entre os voluntários além de outras variáveis adicionais, como diferentes cores do cabelo, assim como tratamentos cosméticos aplicados nas amostras. Como correção dos valores discrepantes em estudo feito onde foi verificada uma grande variação interindividual, foi realizada a correção da concentração da SPA monitorada (metanfetamina/anfetamina) com a quantidade de

melanina (proteína produzida no interior da raiz do cabelo responsável por proteger e dar cor ao cabelo) nas amostras analisadas, resultando assim em uma boa correlação, apresentando a conclusão de que uma relação de dose vs incorporação de metanfetamina e seu metabólito anfetamina de fato ocorre (9).

A *Society of Hair Testing* (SOHT) recomenda a utilização de uma média de taxa de crescimento de 1 cm/mês para os cabelos da cabeça. A maioria das taxas de crescimento publicadas para o couro cabeludo varia de 0,6 a 1,5 cm por mês, suportando a taxa média de crescimento de 1 cm/mês. No entanto, essa é uma simplificação excessiva, pois uma taxa de crescimento de até 3,36 cm/mês foi relatada e essas taxas são apenas para cabelos adultos. O couro cabeludo é preferido porque tem a taxa de crescimento mais rápida com a maior porcentagem de folículos na fase anágena (3,9,26).

Os reais mecanismos de como SPA ou xenobióticos de importância toxicológica são incorporados ao cabelo, assim como os fatores que afetam sua estabilidade ao longo de anos não foram completamente elucidados. Uma hipótese é que SPA presentes na corrente circulatória sejam incorporados ao cabelo durante períodos de aumento da atividade metabólica e divisão celular, equivalente à fase anágena de crescimento. No entanto, existem três vias sabidamente conhecidas de incorporação de drogas no cabelo, por difusão passiva dos capilares sanguíneos para as células em crescimento na base do folículo capilar, por meio de outros mecanismos diversos como a difusão de secreções através da transpiração e da oleosidade da pele após a formação do cabelo e/ou contaminação externa após seu desenvolvimento. A Figura 3 ilustra as três rotas reconhecidas de incorporação de drogas no cabelo (3,9,26,28).

A contaminação externa da matriz queratínica é possível e pode ocorrer por exposição passiva ou contato direto. Nas duas situações, o indivíduo de fato não fez o uso intencional da substância detectada, no entanto esteve presente em um ambiente possivelmente contaminado ou em contato com outras pessoas que estão fazendo uso. O contato direto acontece pela interação manual com a substância detectada seguido do toque direto com a matriz queratínica. Já na exposição passiva, o indivíduo se encontra em um ambiente onde as substâncias são consumidas próximas a ele, por exemplo, estar em um local onde outras pessoas fumam maconha. Para redução de interpretação de resultados errôneos, a

monitorização de produtos de biotransformação e dos valores de corte são muito úteis, embora não os elimine totalmente (9).

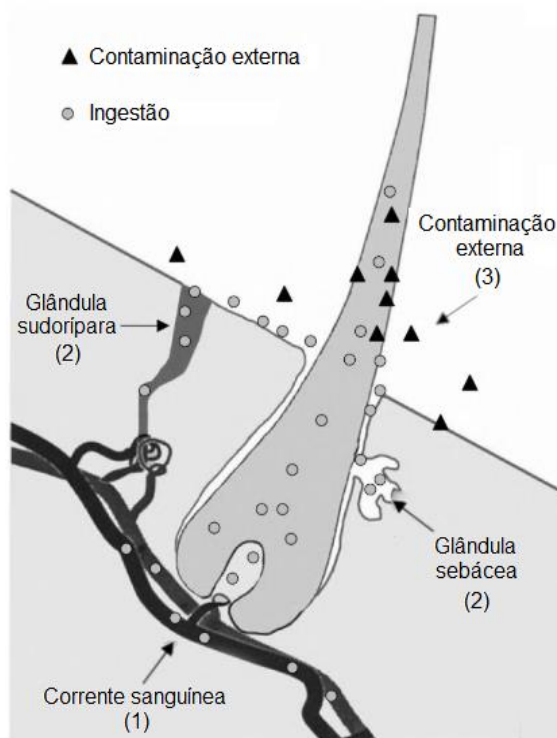


Figura 3 – Representação dos meios de incorporação, através da passagem pela corrente sanguínea (1), pelas glândulas sudoríparas e sebáceas (2) e pela contaminação externa (3). Fonte: Adaptado de (26), extraído de (28).

Em função da possibilidade de contaminação externa, a lavagem do cabelo antes da execução da análise é, portanto, uma etapa mandatória para análises confirmatórias. A lavagem remove, primeiramente, os resíduos de cosméticos, suor, sebo ou qualquer material presente na superfície da matriz que possa interferir na análise ou diminuir a eficiência da extração. Outra função é a de remover potencial contaminação externa de SPA, possivelmente presente (30,31).

Apesar da grande quantidade de estudos mostrando a eficiência ou não de diferentes protocolos de descontaminação de matriz queratínica, ainda não existe um consenso a respeito do método de lavagem mais eficaz. No entanto, a SOHT recomenda que os laboratórios tenham um procedimento para lavar amostras de cabelo antes da análise, que o procedimento inclua etapas de lavagem com solventes orgânicos de diferentes polaridades além de adotar diversos critérios de verificação a fim de identificar possíveis contaminações externas (9,32).

Atualmente, a conclusão que temos disponível é que não é possível remover seletiva e totalmente a contaminação externa e, embora se conheça melhor os mecanismos de incorporação, a questão da contaminação deve sempre ser considerada nas análises, especialmente as que envolvem interpretação de ordem judicial (30,33,34).

1.3. Comportamento suicida

Comportamento suicida é todo ato pelo qual um indivíduo causa lesão a si mesmo, independentemente do grau de intenção letal e do verdadeiro motivo do ato. É uma expressão que cobre uma série de fenômenos, dos quais os mais relevantes são o próprio suicídio (óbito) e a tentativa de suicídio (35,36).

O comportamento suicida abrange os comportamentos autodestrutivos, gestos suicidas, as tentativas de suicídio e o suicídio consumado. O que diferencia esses tipos de atitudes é principalmente o grau de intencionalidade suicida, e o que os une é o componente autodestrutivo. Os gestos suicidas seriam planos e ações que apesar do componente autodestrutivo têm pouco potencial letal. Já as tentativas de suicídio consistem em ações que, apesar do desejo de morte, não atingem seu propósito, ao contrário do suicídio consumado (35,36).

No comportamento autodestrutivo indireto, há repetidamente atitudes que envolvem perigos e risco de morte, mas sem a intenção consciente de morrer. O comportamento autodestrutivo indireto não consiste em si uma doença, exceto se associado a outros transtornos, como quadros depressivos ou abuso de substâncias psicoativas (36).

O comportamento suicida é uma causa global de morte e que resulta em diversas sequelas nos indivíduos que tentam cometer. O suicídio está ranqueado entre as 15 principais causas de morte em todo o planeta, é considerada a quarta maior causa de morte entre indivíduos de 15 a 29 anos. A cada ano, cerca de 800.000 pessoas morrem em decorrência do suicídio, e estima-se que ao menos 10-40 tentativas de suicídio ocorram para cada morte por suicídio dependendo da região do planeta resultado da interação de fatores biológicos, psicológicos, sociais, ambientais e culturais que aumentam a vulnerabilidade do indivíduo ao comportamento suicida (37-42).

No Brasil, as taxas de suicídio têm aumentado nos últimos anos, principalmente entre idosos, homens e indígenas. O coeficiente de mortalidade por suicídio é de 6,6 para cada 100 mil habitantes do Brasil, com destaque para as regiões Sul (10,4) e Centro-Oeste (8,3) com as maiores taxas de suicídio entre as regiões brasileiras. Esse coeficiente é variável de acordo com o país, sendo mais alto em países desenvolvidos e urbanizados. As comorbidades psiquiátricas e o uso abusivo de bebidas alcoólicas estão entre os principais fatores associados a taxas maiores de suicídios nas diferentes regiões do Brasil. Entre agricultores do Rio Grande do Sul e indígenas do Norte e Centro-Oeste, as taxas de uso de álcool são bastante altas principalmente nos homens jovens, que também são as principais vítimas de suicídio (40,43,44).

Segundo o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), foram notificados 1.173.418 casos de violências interpessoais ou autoprovocadas no Brasil entre 2011 e 2016. Considerando-se somente a ocorrência de lesão autoprovocada, identificaram-se 48.204 (27,4%) casos de tentativa de suicídio, sendo 33.269 (69,0%) em mulheres e 14.931 (31,0%) em homens (45).

Apesar de as tentativas de suicídio serem mais comuns entre as mulheres, sua ocorrência é maior entre indivíduos do sexo masculino. Isso pode ser consequência da maior letalidade dos métodos usados pelos homens que, no Brasil, são responsáveis por quase 80% dos suicídios (46).

O meio usado para o suicídio é variável de acordo com o contexto cultural e social do indivíduo. Entre agricultores, por exemplo, o uso de praguicidas é bastante comum. Com base nisso, umas das medidas preventivas adotadas pela OMS é a diminuição do acesso a meios letais. Dispositivos de proteção em pontes, como grades e câmeras, são exemplos de atitudes do poder público no sentido de prevenir as tentativas de suicídio (36).

O trabalho publicado *Suicide Prevention-Multisite Intervention Study on Suicide* (SUPRE-MISS) foi um estudo organizado pela OMS que avaliou prevalências de ideação, planejamento e tentativas de suicídio entre a população geral. Uma das cidades incluídas no estudo foi a de Campinas-SP, e parte dos pacientes foi atendido no Hospital de Clínicas da Unicamp. De acordo com o inquérito populacional, 17% das pessoas já haviam apresentado ideação suicida, 5% já

elaboraram em algum momento da vida um plano de suicídio e 3% haviam tentado efetivamente se matar. Apenas um terço das pessoas que tentaram cometer o suicídio havia sido atendido em unidades de emergência. Dessa maneira, constata-se que a maioria das pessoas que apresenta algum tipo de comportamento suicida não acessa os serviços de saúde, o que reforça a importância de campanhas que tenham penetração no público em geral (47).

Para o Estado, a prevenção ao suicídio é importante por diversos aspectos: primeiramente, para melhorar a qualidade de vida e o bem-estar dos cidadãos, que devem ser orientados e ter a segurança de que ao procurar os serviços de saúde terão suas demandas compreendidas e amparadas. Em segundo lugar, os custos sociais do suicídio são altos, tanto no que se refere a gastos diretos, hospitalares e com serviços de saúde, quanto indiretos, como a perda econômica para o indivíduo e sua família (48).

Fatores de risco de suicídio são características pessoais que podem aumentar a chance de o indivíduo terminar com a própria vida. Há fatores de predisposição, que se estabelecem ao longo da vida e fazem parte das características individuais, e os fatores precipitantes, que podem desencadear de maneira concreta e rápida um comportamento suicida. São exemplos de fatores predisponentes: transtornos psiquiátricos, tentativa de suicídio, antecedente familiar de suicídio, impulsividade e agressividade, doenças incapacitantes, incuráveis e dolorosas, uso de substâncias psicoativas, entre outros. Já os fatores precipitantes são: desilusão amorosa, separação conjugal, perda familiar, perda de emprego, embriaguez, acesso a meio letal (36).

Salienta-se que os fatores de risco não devem ser vistos como absolutos, mas sim como sinalizadores de que há a necessidade de uma maior atenção e cuidado para o indivíduo que os combina (35).

1.3.1. Suicídio e abuso de substâncias psicoativas

De acordo com a OMS, o termo “substâncias psicoativas” (SPA) são substâncias que quando ingeridas ou administradas em um sistema fisiológico, afetam processos mentais, de cognição ou humor e emoções. Esse termo e seu equivalente, substância psicotrópica ou drogas psicoativas (comumente

denominada) são os termos mais utilizados e descritos para toda a classe de substâncias psicoativas, lícitas e ilícitas de interesse para a saúde pública e política de drogas. O termo “psicoativo” não implica necessariamente no desenvolvimento da dependência, e, na linguagem comum, o termo é muitas vezes deixado de lado, como no “uso de drogas recreacionais” ou uso de substâncias lícitas, por exemplo, fármacos benzodiazepínicos, antidepressivos, álcool, nicotina etc (23,49,50).

São exemplos de SPA os fármacos das classes: dos benzodiazepínicos, antidepressivos, antipsicóticos, sedativos e hipnóticos (não benzodiazepínicos), anestésicos, analgésicos opioides e opiáceos, entre outros. Também fazem parte das SPA, as substâncias de abuso classificadas como lícitas ou ilícitas, conhecidas também por “drogas de abuso”. As drogas de abuso podem ser classificadas em relação aos efeitos produzidos, como por exemplo: estimulante do SNC (cocaína, anfetamina), depressora do SNC (álcool etílico, heroína, inalantes voláteis), alucinógena (LSD, mescalina), perturbadoras do SNC (canabinoides), drogas de ação mista ou entactógenas (“êxtase MDMA” e NSP) (23,51).

Como mencionado, as SPA quando utilizadas, têm o potencial de mudar processos de consciência, humor e pensamento individuais. Atualmente, o consumo de SPA deve ser considerado como causa de dano psicossocial e à saúde não apenas entre os pacientes em tratamento ou dependentes, mas também nos indivíduos com episódios eventuais de uso. Pode haver, portanto, um *continuum* de gravidade, que varia desde o uso esporádico até o processo de dependência (52).

Além dos aspectos contextuais do consumo, é relevante destacar a farmacodinâmica por meio dos mecanismos de ação neurobiológico das SPA, a qual inclui os fármacos e as drogas de abuso. Os principais mecanismos das principais classes de SPA envolvem o sistema límbico, que tem o controle do efluxo dos neurotransmissores alterado. Essas alterações ocorrem a nível do aumento da liberação/bloqueio da receptação de dopamina, serotonina, noradrenalina e fator liberador da corticotropina. A alteração nessas vias da região mesolímbica estabelece uma priorização dos estímulos relacionados ao uso de SPA frente aos demais. A partir disso, pode se desenvolver um mecanismo de condicionamento, em que o indivíduo não identifica nenhuma atividade ou estímulo como tão prazerosa quanto o uso da SPA (39,53).

Por isso, tanto a intoxicação quanto a abstinência de SPA podem causar, tanto pela supressão de mecanismos inibitórios quanto por ativação de estruturas relacionadas à agressividade, alterações comportamentais como prejuízo cognitivo, irritabilidade e aumento da impulsividade no indivíduo, aumentando a chance de condutas auto lesivas e comportamentos de risco e violência (54,55).

Na emergência psiquiátrica, as principais situações clínicas associadas diretamente ao comportamento suicida são de pacientes sobreviventes de tentativas de suicídio e pessoas que referem grave ideação suicida (36).

O uso de SPA também é uma razão de procura por serviços de emergência, tanto por problemas relacionados à intoxicação e abstinência quanto por sintomas causados por alterações clínicas decorrentes de abuso e dependência de SPA (56)

Em pacientes usuários de cocaína, por exemplo, apresentam risco aumentado de danos cardiovasculares. A dor torácica é a sua principal queixa ao procurarem o serviço de emergência. O risco de infarto agudo do miocárdio (IAM) aumenta 24 vezes 60 minutos após o uso da cocaína em pessoas que são consideradas de baixo risco, e pode não estar relacionado com a quantidade usada, a via de administração e ou sua frequência de uso (51,57,58). O uso crônico de bebidas alcoólicas também pode causar alterações clínicas que motivam a procura por unidades de pronto atendimento. Problemas hepáticos, neurológicos, cardíacos e decorrentes de má nutrição (como alterações metabólicas e hipovitaminoses), além de pancreatite estão entre as principais consequências clínicas do uso crônico de bebidas alcoólicas (23,51,55).

Dentre os fatores de risco de tentativas de suicídio, o uso de SPA é um dos mais importantes, por estar muitas vezes relacionado a fatores predisponentes e precipitantes de crises suicidas. Transtornos mentais associados ao uso de SPA, contextos de vida estressantes e perdas recentes podem motivar indiretamente a procura por serviços de saúde, na medida em que podem ser causadores de desconfortos físicos atribuídos a problemas clínicos, como taquicardia, sudorese e desmaios (35,36,56).

Algumas classes de fármacos psicoativos como benzodiazepínicos, antidepressivos, antipsicóticos, anticonvulsivantes entre outros, apesar da ampla importância e eficácia terapêutica, apresentam como evento adverso o risco variado

de precipitação do comportamento suicida resultando em ideações e até mesmo a execução da TS, onde muitas dos casos utilizam o mesmo fármaco prescrito como método da tentativa (59–65).

Como exemplo, Klavz e colaboradores relataram o caso de tentativa de suicídio envolvendo NSP na Eslovênia. Segundo o relato, um paciente de 38 anos, com histórico de epilepsia, depressão e uso de benzodiazepínicos, foi diagnosticado com intoxicação aguda por NSP em decorrência de uma TS. Junto ao paciente foram encontradas diversas embalagens que acondicionavam os canabinoides sintéticos AB-CHIMINACA e AB-FUMINACA, e as catinonas sintéticas 4-CMC, Alfa-PHP e Alfa-PVP. Essas substâncias foram encontradas no lavado gástrico, juntamente com os fármacos diazepam e quetiapina os quais eram de uso crônico do paciente (66).

Face ao exposto, tanto o diagnóstico de transtornos mentais quanto as alterações de comportamento decorrentes do uso de SPA devem ser considerados fatores de risco importantes para o comportamento suicida, o que torna ambos problemas bastante relacionados e podem, portanto, serem considerados problemas de saúde pública tanto pela prevalência e impacto na sociedade quanto pelos prejuízos que causam no indivíduo e familiares (50).

2. OBJETIVO

Tanto os problemas relacionados ao uso de substâncias psicoativas (SPA) quanto tentativas de suicídio são de grande relevância clínica e epidemiológica, dada a sua prevalência e gravidade. Com o exposto, o objetivo deste projeto é aplicar as análises toxicológicas em amostras biológicas de urina, sangue e cabelo de pacientes atendidos em decorrência de tentativa de suicídio na unidade de emergência referenciada (UER) do Hospital de Clínicas da Unicamp (HC-Unicamp) durante o período de um ano, utilizando o protocolo analítico sistemático de diferentes métodos já padronizados, validados e utilizados na rotina de atendimentos do Centro de Informação e Assistência Toxicológica de Campinas (CIATox de Campinas). A aplicação do protocolo sistemático visa a identificação e quantificação das principais substâncias psicoativas e xenobióticos de acordo com os dados epidemiológicos de atendimento feito pelo CIATox de Campinas (67,68).

Com os resultados analíticos obtidos em diferentes amostras biológicas, será analisada a relação da exposição a diferentes tipos de SPA com o comportamento suicida destes pacientes gerando dados epidemiológicos com confirmação laboratorial de forma inédita.

3. METODOLOGIA

3.1. Tipo de estudo & critério de inclusão

Estudo observacional de corte transversal onde foram incluídos todos os indivíduos de ambos os sexos admitidos na UER do HC Unicamp no período de um ano (2017-2018) em decorrência de intoxicações intencionais e lesões secundárias às tentativas de suicídio, que não haviam sido atendidos em outra unidade de emergência. Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAAE nº 58187816.6.0000.5404) (Anexo 1).

Para a confirmação do critério de inclusão referente ao ato de tentar o suicídio, este foi confirmado apenas após a avaliação psiquiátrica, com aplicação do questionário contendo dados sociodemográficos, além de informações sobre a classificação do risco e intensidade de suicídio (Anexo 3-5). Após a conclusão da entrevista e preenchimento do questionário, foi solicitada a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Anexo 2). Nos casos onde foi recusada a participação no projeto de pesquisa, as amostras foram descartadas. Em situações onde o desfecho foi o óbito e não havia acompanhantes com o paciente, os familiares responsáveis foram contatados, e mediante consentimento desses, com assinatura do TCLE, as amostras foram analisadas.

Em casos em que o paciente apresentava-se inconsciente, o familiar com maior nível de parentesco e convívio foi entrevistado e responsável pela assinatura do TCLE. Após a recuperação do nível de consciência, o paciente foi entrevistado pela equipe da psiquiatria e foi solicitada a assinatura do TCLE. Os termos de consentimento dos pacientes menores de 18 anos que atenderam aos critérios de inclusão atendidos foram assinados pelos responsáveis legais.

Este projeto de doutorado foi realizado em paralelo ao projeto “Suicídio na emergência: estudo de relações entre uso de substâncias psicoativas e tentativas de suicídio em Unidade de Emergência Referenciada da cidade de Campinas–SP”, coordenado pela médica psiquiatra Profa. Dra. Karina Diniz Oliveira.

3.2. Captação de pacientes

O monitoramento para captação de pacientes que atendiam ao critério de inclusão do respectivo trabalho dentro da UER do HC Unicamp ocorreu nas respectivas especialidades médicas: clínica médica, cirurgia do trauma, pediatria, psiquiatria e toxicologia (CIATox). Todas as notificações do recebimento dos possíveis pacientes nas diferentes especialidades eram feitas em tempo real (24h/dia) via telefone/grupo de mensagens utilizando o aplicativo “WhatsApp®” no grupo específico intitulado de “Projeto SPA/Suicídio” onde os membros constituintes eram preceptores, profissionais do HC-Unicamp e alunos de graduação, residência e pós-graduação. Para os casos de tentativa de suicídio por meio de intoxicações intencionais atendidos na UER do HC Unicamp, também foi utilizado o sistema de registro, acompanhamento e recuperação de dados de Toxicologia/Toxinologia Clínica administrado pela Associação Brasileira de Centros de Informação e Assistência Toxicológica e Toxicologistas Clínicos - ABRACIT (DATATOX).

Assim que os pacientes com suspeita clínica de intoxicação exógena (por medicamentos, praguicidas, drogas de abuso, cáusticos, gases e outros) ou com diagnóstico de trauma (enforcamento, precipitação de local elevado e/ou veículo motor, e automutilação) deram entrada na UER do HC Unicamp, os preceptores ou responsáveis de plantão acionaram as equipes do CIATox e da psiquiatria para dar início à captação de informações do caso, aplicação de entrevista/questionário psiquiátrico (se possível no momento da admissão) e coleta de material biológico para a análise toxicológica.

As amostras biológicas (urina e sangue) foram coletadas na admissão do paciente na UER e, então, encaminhadas ao Laboratório de Toxicologia Analítica (LTA) do CIATox de Campinas para serem submetidas ao protocolo sistemático de análises toxicológicas de múltiplas SPA e não psicoativas (apenas em urina). As análises realizadas, inicialmente, na admissão do paciente, apresentavam o objetivo de auxílio diagnóstico e tratamento das intoxicações. Análises complementares do protocolo sistemático foram realizadas posteriormente com a finalidade do cumprimento dos objetivos já descritos anteriormente.

Após a entrevista com a equipe da psiquiatria, preenchimento do questionário e assinatura do TCLE, as amostras queratínicas de cabelo foram, então, coletadas e

encaminhadas para o LTA executar a determinação de diferentes SPAs de forma segmentar.

3.3. Coleta de amostras biológicas

3.3.1. Sangue total e plasma

Amostras de sangue venoso foram coletadas durante admissão dos pacientes na UER do HC Unicamp em dois tubos de tampa cinza, próprio para a coleta de amostras hematoides com capacidade de 4mL de volume total contendo fluoreto de sódio/EDTA (4 mg / 2mg) como conservante e anticoagulante respectivamente. A técnica de coleta aplicada é a mesma praticada em ambiente hospitalar (69,70), com a única diferença em relação ao procedimento de assepsia, que para o presente projeto foi realizado utilizando degermante não alcoólico.

Após a coleta, as amostras foram imediatamente acondicionadas em caixa plástica térmica com tampa travável, gelo reciclável e temperatura interna de 5 a 8°C e encaminhadas para o LTA.

Após o recebimento no LTA, um dos tubos de sangue foi submetido à centrifugação imediata a 1.370 g / 5 min para obtenção do plasma e, sequencialmente, armazenado em geladeira até o momento do processamento e execução das análises. O outro tubo de sangue foi diretamente acondicionado em geladeira (sangue total) após o recebimento no LTA.

3.3.2. Urina

As amostras de urina foram coletadas sem o uso de conservantes em frasco de polipropileno com volume mínimo de 10 mL durante a admissão na UER. As coletas foram feitas de forma espontânea pelo paciente ou a partir da bolsa coletora de urina sendo acondicionados imediatamente em caixa plástica térmica com tampa travável, gelo reciclável e temperatura interna de 5 a 8°C e encaminhadas para o LTA.

Após o recebimento no LTA, as amostras de urina foram acondicionadas em geladeira até o momento do processamento e execução das análises toxicológicas.

3.3.3. Cabelo

Amostras queratínicas de cabelos foram coletadas com auxílio de tesoura ou bisturi cirúrgico a partir da região do vértice posterior da cabeça, como pode ser visto na Figura 4. A quantidade mínima de cabelo a ser coletada foi equiparável à de uma mecha com o diâmetro de um lápis. O corte realizado foi feito o mais próximo possível do couro cabeludo usando um laço ou fita de pano para marcar a região proximal (raiz) e assim diferenciar da região distal (ponta). Após a coleta, as amostras foram acondicionadas em saco plástico em temperatura ambiente e encaminhadas ao LTA para execução das análises toxicológicas de SPA.

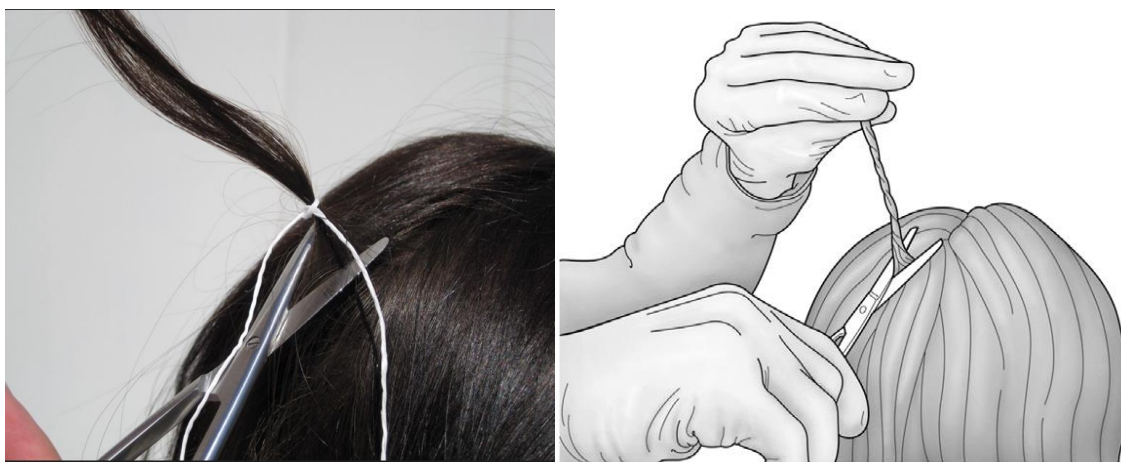


Figura 4 – Representação do procedimento de coleta de amostra queratínica de cabelo. Fonte: Adaptado de (9,71).

3.4. Análise Toxicológica Sistemática

Foi aplicado um protocolo sistemático de análises toxicológicas em múltiplas matrizes biológicas objetivando a determinação das SPAs e xenobióticos mais relevantes e prevalentes em pacientes atendidos na UER HC Unicamp em decorrência de intoxicações intencionais e lesões secundárias às tentativas de suicídio. O protocolo sistemático aplicado utilizou diferentes técnicas e metodologias já padronizadas, validadas e utilizadas na rotina de atendimentos do CIATox de Campinas.

Iniciando o protocolo, amostras de urina foram submetidas ao procedimento de triagem para as SPAs cocaína e canabinoides por imunoensaio (imunocromatografia). As amostras com resultados positivos pela técnica de imucromatografia foram submetidas a exames de confirmação por cromatografia

gasosa acoplada a espectrometria de massas sequencial (CG-EM/EM) intentando a detecção de cocaína, benzoilecgonina, ecgonina metil éster, cocaetilo e anidroecgonina metil éster (AEME) e ácido 11-nor-delta9-tetrahidrocanabinol-9-carboxílico (THC-COOH) por métodos distintos.

Sequencialmente, foi submetido à verificação da presença de álcool etílico (etanol) em amostras de urina pela técnica de cromatografia gasosa com amostrador do tipo *headspace* e detecção por ionização de chamas (HS-CG-DIC).

Por conseguinte, amostras de urina foram submetidas a um procedimento de triagem geral de agentes tóxicos e metabólitos (*general unknown screening procedure*) por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (CG-EM). Nesse procedimento, é possível a detecção e identificação inequívoca de fármacos de diferentes classes terapêuticas (psicoativos e não psicoativos), drogas de abuso (naturais e sintéticas), praguicidas (carbamatos e organofosforados) entre outros agentes. Utilizando o procedimento de hidrólise, extração líquido-líquido seguido de procedimento de derivatização (será apresentado no subitem 3.4.1.5.) juntamente com a monitorização de íons característicos, deconvolução de espectros com busca em biblioteca de espectros de massa para CG-EM específica para toxicologia clínica/forense é possível detectar mais de 2.000 compostos em urina (6,11,16).

Paralelamente ao procedimento anteriormente descrito, foi realizado um procedimento de triagem complementar para uma lista específica de agentes tóxicos e metabólitos (*target screening procedure*) por cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas sequencial (CL-EM/EM) com alta sensibilidade. Nesse procedimento, é possível a detecção e identificação inequívoca de fármacos de diferentes classes terapêuticas (psicoativos e não psicoativos), drogas de abuso (naturais e sintéticas), praguicidas (carbamatos e organofosforados), entre outros agentes que não seriam detectáveis pela técnica de CG-EM em um protocolo sistemático. O espectrômetro de massas do método foi padronizado para executar as análises em modo de monitorização de reações múltiplas (MRM), sendo possível, portanto, detectar mais de 192 compostos em urina.

Com o processamento dos resultados das análises feitas em urina, iniciou-se as análises em sangue (sangue total e plasma) com o objetivo de determinar os

níveis sanguíneos e plasmáticos das SPAs previamente detectadas em urina com exceção dos inalantes voláteis.

Em sangue total as análises foram feitas usando métodos distintos: triagem de inalantes voláteis conhecidos popularmente como “lança perfume ou loló” e a dosagem de etanol pela técnica de HS-CG-DIC.

A técnica de CG-EM/EM foi utilizada em determinações plasmáticas por meio de dois métodos distintos, sendo um para a monitorização dos níveis dos canabinoides delta9-tetrahydrocannabinol (THC), 11 hidroxí-delta9-tetrahydrocannabinol (OH-THC) e ácido 11-nor-delta9-tetrahydrocannabinol-9-carboxílico (THC-COOH) e o outro método específico para a avaliação plasmática dos níveis do anticonvulsivante ácido valproico. Nessas metodologias utilizadas, o espectrômetro de massas foi padronizado para executar as análises em modo MRM.

Sequencialmente, a determinação plasmática de SPAs e metabólitos de diferentes classes foram realizadas aplicando-se o método padronizado por CL-EM/EM operando em modo MRM de análise, permitindo, portanto, a determinação simultânea de 94 SPAs e metabólitos.

A última etapa da execução do protocolo de análise sistemática contemplou a determinação das principais SPAs e metabólitos em matriz queratínica (cabelo) de forma segmentar. Foram utilizados segmentos de cabelo de 1,5 cm de comprimento (equivalente ao período de aproximadamente um mês e meio anterior a TS) até um total de cinco segmentos (totalizando um período de sete meses e meio anterior a TS). Diante disso, foi utilizado um método padronizado por CL-EM/EM operando em modo MRM de análise, permitindo, portanto, a determinação simultânea de 94 SPAs e metabólitos.

O protocolo sistemático de análises toxicológicas em múltiplas matrizes descrito nesse item pode ser visto de forma esquemática, a seguir, na Figura 5.

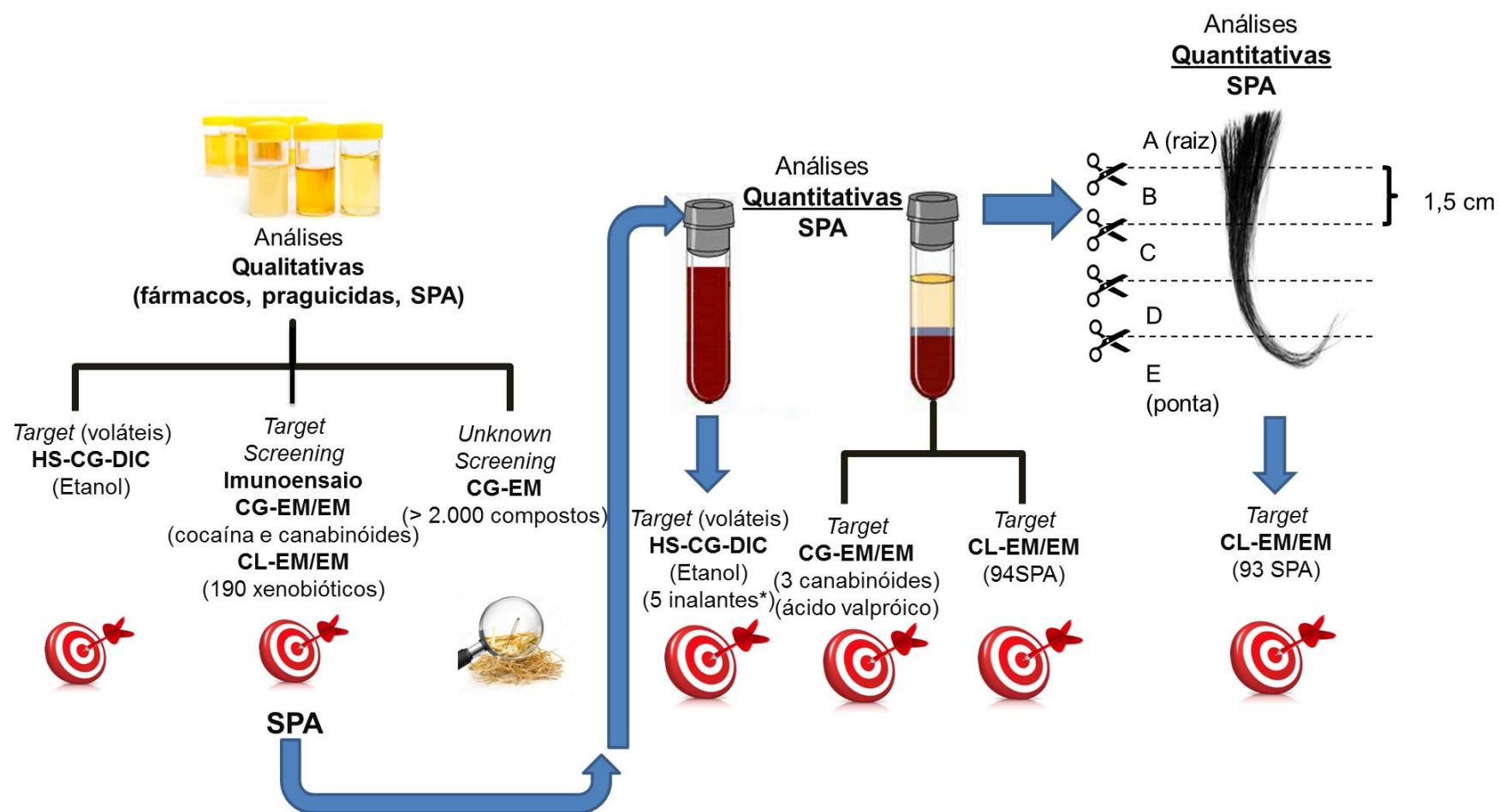


Figura 5 – Representação esquemática do protocolo sistemático de análises toxicológicas em múltiplas matrizes biológicas aplicado em pacientes atendidos em UER em decorrência de alterações clínicas provocadas por TS (* SPAs utilizadas como lança-perfume ou “loló”).

3.4.1. Métodos analíticos aplicados

3.4.1.1. Triagem para cocaína e canabinoides por imunocromatografia.

Com as setas apontando para o frasco contendo a amostra biológica, foi inserida a extremidade da tira reagente na amostra de urina, não ultrapassando a marca máxima impressa. Aguardou-se 10 segundos até a amostra de urina ser absorvida pela tira reagente e começar a eluição cromatográfica. Em seguida, foi removida a tira reagente, colocou a mesma em uma superfície horizontal não absorvente e aguardou-se a eluição total da amostra pela tira. Após cinco minutos do início da análise, foi feito a leitura do resultado. A interpretação do resultado é feita seguindo a recomendação do fabricante, onde nesse caso se somente a linha do controle estiver visível, o resultado final é detectado (positivo); se as duas linhas (controle e teste) estiverem visíveis o resultado final é não detectado (negativo). A linha do controle deverá estar sempre visível. Caso não esteja o teste foi considerado inválido (Figura 6).

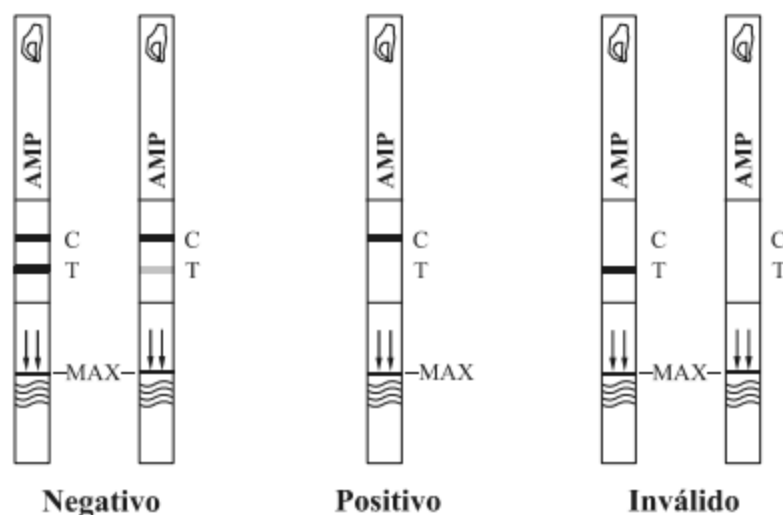


Figura 6 – Representação esquemática da metodologia de imunocromatografia, mostrando o procedimento de análise e critério de identificação. Adaptado de (72).

Para o presente projeto, foram utilizadas tiras de imunocromatografia da marca ABON® Biopharm (China), as quais possuem valor de corte de 300 ng/mL para cocaína e metabólitos e 50 ng/mL para THC-COOH com concordância de 93% (cocaína) e 96% (canabinoides) para a técnica de CG-EM (padrão ouro).

3.4.1.2. Detecção de cocaína e metabólitos em urina por CG-EM/EM.

a) **Preparo de amostra:** O método de extração aplicado nesse método foi por ELL onde foram inicialmente transferidos 300 µL de amostra de urina para tubo cônico de polipropileno com tampa com capacidade de 2 mL, seguido por 30 µL de solução de padrão interno (PI) contendo: cocaína-d3, benzoilecgonina-d3, Ecgonina metil éster-d3 a 2 µg/mL. Sequencialmente foram pipetados 200 µL de solução saturada de tetraborato de sódio e 1200 µL do solvente extrator clorofórmio: etanol (80:20 v/v) seguido de agitação em vórtex (5 min) e centrifugação a 14.700 g por 5 min. Após a centrifugação, 1000 µL do solvente de extração foram coletados e evaporados até a secura sob fluxo de nitrogênio a 40 °C. O resíduo final foi reconstituído com 100 µL de acetato de etila: BSTFA+1% TMCS (50:50, v/v), transferido para um *microinsert* de 200 µL e inserido em *vial* fechado com tampa. Por fim, 1 µL da solução extratora foi injetado no sistema CG-EM/EM.

b) **Análise por CG-EM/EM:** As análises foram realizadas em um sistema CG (GC-2010Plus) acoplado a um espectrômetro de massas triplo quadrupolo (GCMS-TQ8040, Shimadzu, Kyoto, Japão), com amostrador automático (AOC-5000). As condições cromatográficas do método são apresentadas a seguir:

- Coluna: DB-5MS-UI (30 m x 0,25 mm x 0,25 µm);
- Temperatura do forno: 90 °C (1 min) - ↑30 °C/min até 300 °C por 2 min;
- Tempo total de corrida cromatográfica de 10 min;
- Temperatura do injetor: 250 °C;
- Modo de injeção: sem divisão de fluxo (*splitless*);
- Fluxo da coluna: 1 mL/min (Hélio 5.0)
- Temperatura da fonte de íons (EI) e interface: 280 °C;
- Voltagem da fonte de íons (EI) (70 eV);
- Voltagem do detector: relativo ao *tuning* (calibração) semanal;
- Gás de colisão: Argônio (5.0) a 200 kPa;
- Modo de aquisição do espectrômetro: MRM (Tabela 1);

Tabela 1 – Tempo de retenção e parâmetros de otimização do EM para análise confirmatória de cocaína e metabólitos por CG-EM/EM.

Analito	Transições MRM (m/z)	Energia de colisão (V)	Tempo de retenção (min)
Ecgonina metil éster-TMS	82.0→55.0	14	4.210
	82.0→65.0	10	
Ecgonina metil éster-d3-TMS	85.0→67.0	10	4.200
	85.0→58.0	18	
Cocaína	182.0→82.0	10	6.516
	182.0→150.0	8	
Cocaína-d3	185.0→85.0	10	6.508
	185.0→153.0	5	
Cocaetileno	196.0→82.0	15	6.683
	196.0→67.0	20	
Benzoilecgonina-d3-TMS	243.0→85.0	14	6.690
	243.0→111.0	8	
Benzoilecgonina-TMS	240.0→82.0	14	6.696
	240.0→73.0	26	
Anidroecgonina metil éster	152.0→92.0	14	3.496
	181.0→152.0	26	

c) **Critério de positividade:** Para cada analito, duas transições MRM foram escolhidas. Os critérios de identificação dos analitos foram um pico com forma simétrica eluindo dentro de $\pm 2\%$ do tempo de retenção médio do calibrador, relação sinal-ruído de pelo menos 3 e razão entre as transições de MRM, com faixa de variação aceitável de acordo com os critérios disponíveis na Tabela 2 e condizente com o observado nos calibradores. O limite de detecção determinado para todos os analitos foi de 25 ng/mL. A cada sequência de análises, um controle positivo com todos os analitos na concentração de 150 ng/mL e um controle negativo foi processado com as amostras dos pacientes.

Tabela 2 – Variação aceitável em função da intensidade relativa dos íons para cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas. Fonte: (73).

Intensidade relativa ao íon principal	Variação aceitável (%)
> 50 %	20 %
> 20 - 50 %	25 %
> 10 - 20 %	30 %
≤ 10 %	50 %

3.4.1.3. Detecção de THC-COOH em urina por CG-EM/EM.

a) **Preparo de amostra:** O método de extração aplicado nesse método foi por ELL após etapa prévia de hidrólise alcalina onde foram inicialmente transferidos 300 µL de amostra de urina para tubo cônico de polipropileno com tampa com capacidade de 2 mL, seguido por 50 µL de solução de padrão interno (PI) contendo THC-COOH-d3 a 150 ng/mL. Sequencialmente, foram pipetados 50 µL de NaOH 10M nos tubos e submetidos a aquecimento em bloco térmico a 70°C por 5 minutos. Após o resfriamento dos tubos 300µL de H₂SO₄ 5%, foram pipetados para a correção de pH, seguidos de 1200 µL do solvente extrator *n*-hexano: acetato de etila (90:10 v/v) seguido de agitação em vórtex (5 min) e centrifugação a 14.700 g por 5 min. Após a centrifugação, 1000 µL do solvente de extração foram coletados e evaporados até a secura sob fluxo de nitrogênio a 40 °C. O resíduo final foi reconstituído com 100 µL de acetato de etila: BSTFA+1% TMCS (50:50, v/v), submetido em sequência a aquecimento em bloco térmico a 70°C por 25 minutos, resfriado à temperatura ambiente, transferido para um microinsert de 200 µL e inserido em *vial* fechado com tampa. Por fim, 2 µL da solução extratora foi injetado no sistema CG–EM/EM.

b) **Análise por CG-EM/EM:** As análises foram realizadas em um sistema CG (GC-2010Plus) acoplado a um espectrômetro de massas triplo quadrupolo (GCMS-TQ8040, Shimadzu, Kyoto, Japão), com amostrador automático (AOC-5000). As condições cromatográficas do método são apresentadas, a seguir:

- Coluna: DB-5MS-UI (30 m x 0,25 mm x 0,25 µm);
- Temperatura do forno: 200 °C (0.5 min) -↑ 25 °C/min até 320 °C/2 min;
- Tempo total de corrida cromatográfica de 7.3 min;
- Temperatura do injetor: 280 °C;
- Modo de injeção: sem divisão de fluxo (*splitless*);
- Fluxo da coluna: 1 mL/min (Hélio 5.0)
- Temperatura da fonte de íons (EI) e interface: 280 °C;
- Voltagem da fonte de íons (EI) (70 eV);
- Gás de colisão: Argônio (5.0) a 200 kPa;
- Modo de aquisição do espectrômetro: MRM (Tabela 3);
- Voltagem do detector: incremento de 0.2 kV;

Tabela 3 – Tempo de retenção e parâmetros de otimização do EM para análise confirmatória de THC-COOH por CG-EM/EM.

Analito	Transições MRM (<i>m/z</i>)	Energia de colisão (V)	Tempo de retenção (min)
THC-COOH-TMS	473.0→355.0	20	6.064
	371.0→289.0	12	
THC-COOH-d3-TMS	374.0→292.0	16	6.054
	374.0→268.0	16	

c) **Critério de positividade:** Para cada analito, duas transições MRM foram escolhidas. Os critérios de identificação dos analitos foram um pico com forma simétrica eluindo dentro de $\pm 2\%$ do tempo de retenção médio do calibrador, relação sinal-ruído de pelo menos 3 e razão entre as transições de MRM, com faixa de variação aceitável de acordo com os critérios disponíveis na Tabela 2 e condizente com o observado nos calibradores. O limite de detecção determinado para o THC-COOH foi de 1 ng/mL. A cada sequência de análises, um controle positivo com a adição de THC-COOH na concentração de 15 ng/mL e um controle negativo era processado com as amostras dos pacientes.

3.4.1.4. Detecção de etanol em urina por HS-CG-DIC.

a) **Preparo de amostra:** O método de extração aplicado nesse método foi pela técnica de *headspace* onde foram, inicialmente, transferidos 100 μ L de amostra de urina e 500 μ L da solução de padrão interno *n*-propanol 0,1 g/L foram transferidos para *vials* de vidro com capacidade para 20 mL, sendo, então, fechados com tampa metálica apropriada e septo de silicone. Em seguida, os *vials* foram acondicionados no sistema HS-CG-DIC submetidos a aquecimento por 80 °C durante 5 min, e uma fração do vapor gerado no interior do *vial* de *headspace* foi coletada por sistema pressurizado fechado e transferido para o sistema CG-DIC.

b) **Análise por HS-CG-DIC:** As análises foram realizadas em um sistema CG (GC-2010Plus) acoplado a amostrador automático de *headspace* (HS-10, Shimadzu, Kyoto, Japão), com detector de ionização de chama. As condições cromatográficas do método são apresentadas a seguir:

- Coluna: RTX-BAC Plus 1 (30 m x 0,53 mm, 2 μ m d.i.);

- Temperatura do forno: 40°C (isotérmico);
- Tempo total de corrida cromatográfica: 5 min;
- Temperatura do injetor: 150 °C;
- Modo de injeção: com divisão de fluxo de 1/40 (*split*);
- Fluxo da coluna: 1,45 mL/min (Nitrogênio 5.0);
- Temperatura do detector: 250 °C;
- Fluxo gases: Nitrogênio-*Makeup*: 30mL/min; Hidrogênio: 40mL/min; Ar sintético: 400mL/min;
- **Parâmetros do autoamostrador *headspace* HS-10:**
 - Temperatura do forno de incubação: 80 °C;
 - Temperatura do “loop” de amostra: 90 °C;
 - Temperatura da linha de transferência: 105 °C;
 - Pressurização do *vial*: 100 kPa;
 - Velocidade de agitação do *vial*: 2;
 - Tempo de agitação do *vial*: 1min;
 - Tempo de pressurização: 1 min;
 - Tempo de preenchimento do “loop”: 0.5 min;
 - Tempo de injeção: 1 min;

c) Critério de positividade: Os critérios de identificação dos analitos foram um pico com forma simétrica eluindo dentro de $\pm 2\%$ do tempo de retenção médio do calibrador, relação sinal-ruído de pelo menos 3. O tempo de retenção determinado para o etanol é de 2.491 min e do *n*-propanol (PI) de 3.989 min. O limite de detecção determinado para o etanol foi de 0,05 g/L. A cada sequência de análises em urina, um controle positivo com a adição de etanol na concentração de 0,3 g/L e um controle negativo era processado com as amostras dos pacientes.

3.4.1.5. Triagem de fármacos, drogas e praguicidas em urina por CG-EM.

a) Preparo de amostra: Uma porção de 5 mL de urina recebeu 250 μ L da mistura de PI composta por cocaína-d3 e MDMA-d3 (10 μ g/mL). Sequencialmente, a amostra foi aliqotada em duas partes iguais. Uma parte de 2,5 mL de urina foi transferida para um tubo cônico de polipropileno com tampa com capacidade de 15

mL e, sequencialmente, submetida à hidrólise ácida com 1000 µL de ácido clorídrico a 37% e incubada em bloco térmico a 100°C por 30 minutos. Após a hidrólise e resfriamento à temperatura ambiente, a amostra foi basificada com 2 mL de sulfato de amônio aquoso 2,3 M e 1,5 mL de hidróxido de sódio aquoso 10 M, obtendo um pH entre 8 e 9. Antes da extração, a fração hidrolisada foi adicionada juntamente à segunda parte de 2,5 mL de urina não tratada. Essa solução foi extraída então com 5 mL de uma mistura de diclorometano: isopropanol: acetato de etila (1:1:3; v/v/v). Após a separação de fases por centrifugação, a camada orgânica foi transferida para um tubo cônico de vidro e evaporada até a secura a 60°C sob fluxo de N₂. O resíduo foi derivatizado por acetilação com 100 µL de uma mistura de anidrido acético: piridina (3:2; v/v) por 5 min sob irradiação de microondas a cerca de 400 W. Após a evaporação da mistura de derivatização a 60 °C sob fluxo de N₂, o resíduo foi dissolvido em 100 µL de metanol e 2 µL foram injetados no CG-EM.

b) **Análise por CG-EM:** As análises foram realizadas em um sistema CG (GC-2010Plus) acoplado a um espectrômetro de massas triplo quadrupolo (GCMS-TQ8040, Shimadzu, Kyoto, Japão), com amostrador automático (AOC-5000). As condições cromatográficas do método são apresentadas a seguir:

- Coluna: DB-5MS-UI (30 m x 0,25 mm x 0,25 µm);
- Temperatura do forno: 80 °C (1 min) - ↑20 °C/min até 320 °C por 8 min.;
- Tempo total de corrida cromatográfica de 21 min;
- Temperatura do injetor: 280 °C;
- Modo de injeção: sem divisão de fluxo (*splitless*);
- Fluxo da coluna: 1 mL/min (Hélio 5.0);
- Temperatura da fonte de íons (EI) e interface: 280 °C;
- Voltagem da fonte de íons (EI) (70 eV);
- Voltagem do detector: relativo ao *tuning* (calibração) semanal;
- Gás de colisão: Argônio (5.0) a 200 kPa;
- Modo de aquisição do espectrômetro: escaneamento de massas (*fullscan*) de 50 a 550 *m/z*;
- Deconvolução de espectros – AMDIS (*Automated Mass Spectral Deconvolution and Identification System*) versão 2.70, parâmetros otimizados:
- Largura: 32; subtração de pico subjacente: 2; sensibilidade: muito alta; resolução: alta; requisito de forma: baixo; similaridade espectral: 70%.

c) **Critério de positividade:** Espectros de massas extraídos, deconvoluídos e comparados contra as bibliotecas *NIST v.14*, *SWGDRUG v.3* e *MPW2016*, considerando resultados positivos aqueles que fornecerem similaridade espectral maior ou igual a 70% (máxima similaridade = 100%); comparação com os espectros de massa e tempo de retenção dos padrões de referência adicionados no método aplicado. A cada sequência de análises em urina, um controle negativo era processado com as amostras dos pacientes. Antes de se iniciar as análises, foi injetado no sistema CG-EM uma solução de mistura de padrões “*Agilent forensic toxicology checkout mixture*” (74) composta por 28 substâncias de diferentes classes terapêuticas e drogas de abuso a 20 µg/mL, então foi monitorado todo o sistema em relação ao tempo de retenção padronizado no método aplicado, a separação completa entre os compostos e intensidade dos picos. Caso esses critérios não fossem atendidos, uma intervenção técnica (substituição do *liner*, encurtamento da coluna cromatográfica entre 10-20 cm e ou limpeza da fonte de íons) no sistema CG-EM era realizada previamente às análises das amostras reais.

d) **Substâncias detectáveis:** Utilizando o procedimento descrito acima, é possível detectar mais de 2.000 compostos em urina. As principais classes de fármacos e drogas de abuso com caráter básico e neutro que podem ser identificadas pelo presente método podem ser vistas na Tabela 4 (12–14).

Tabela 4 – Principais classes de fármacos e drogas de abuso com caráter básico e neutro que podem ser identificadas pelo presente método.

Grupo de substâncias			
Antidepressivos	Antiparkinson	<i>Designer drugs</i> (anfetamínicos)	<i>Designer drugs</i> (pirrolidinoftenonas)
Antipsicóticos	Antihistamínicos	<i>Designer drugs</i> (cationas)	Antibióticos
Benzodiazepínicos	Opioides e Opiáceos	<i>Designer drugs</i> (feniletilaminas)	Beta-bloqueadores
Barbitúricos	Analgésicos não opioides	<i>Designer drugs</i> (fenciclidina)	Antiarrítmicos
Sedativos e hipnóticos “Z”	Estimulantes	<i>Designer drugs</i> (piperazina)	Laxantes
Anticonvulsivantes	Alucinógenos	Alcaloides diversos	Praguicidas

3.4.1.6. Triagem de fármacos, drogas de abuso e praguicidas em urina por CL-EM/EM.

a) **Preparo de amostra:** O método de extração aplicado nesse método foi por *micro-QuEChERS*, no qual foram inicialmente transferidos 100 µL de amostra de urina para um tubo cônico de polipropileno com tampa com capacidade de 2 mL, contendo em seu interior 100 mg de uma mistura de sulfato de magnésio e acetato de sódio (4:1, m/m). Por conseguinte, foi adicionado 10 µL de solução de PI contendo: anfetamina-d5, morfina-d3, codeína-d3, cocaína-d3, benzoilecgonina-d8, bupropiona-d9, MDMA-d3, fentanil-d3, nortriptilina-d3, topiramato-d12 e diazepam-d5 a 1 µg/mL. Sequencialmente, foram pipetados 300 µL de acetonitrila gelada seguido de homogeneização em homogeneizador mecânico aplicando três ciclos de 7 m/s por 20 segundos e centrifugação a 14.700 g por 5 min. Após a centrifugação, 100 µL do sobrenadante foram transferidos diretamente em *vial* de 1,5 mL contendo 300 µL de fase móvel aquosa composta por 2 mmol/L de formiato de amônio e 0,1% de ácido fórmico (v/v). Por fim, o *vial* foi fechado com tampa, homogeneizado em vórtex durante 10 seg e 2 µL da solução final foi injetada no sistema CL-EM/EM.

b) **Análise por CL-EM/EM:** As análises foram realizadas em um sistema CL-EM/EM em que o cromatógrafo líquido era o modelo de ultra eficiência *Nexera X2* acoplado a espectrômetro de massas do tipo triplo quadrupolo modelo LCMS8060 (Shimadzu, Kyoto, Japão) de alta sensibilidade. As condições cromatográficas do método são apresentadas, a seguir:

- Coluna: Raptor® Biphenyl (100 mm x 2,1 mm, 2,7 µm);
- Temperatura do forno: 40 °C;
- Fase móvel aquosa (A): água ultrapura contendo 2 mmol/L de formiato de amônio e 0,1% de ácido fórmico (v/v);
- Fase móvel orgânica (B): metanol grau HPLC contendo 2 mmol/L de formiato de amônio e 0,1% de ácido fórmico (v/v);
- Soluções de limpeza: canal R0, solução metanol: água (70:30 v/v) e canal R3, acetonitrila: isopropanol: metanol: água (5:2,5:1,25:1,25 v/v);
- Vazão da fase móvel: 0,4 mL/min;
- Gradiente de eluição: Inicial de 5% de fase (B), com aumento linear até 100% de (B) em 10 min de corrida cromatográfica, sendo esta condição mantida por 5 minutos antes de retornar à condição inicial de 5%.
- **Parâmetros do espectrômetro de massas:**

- Fonte de ionização: *electrospray* ESI;
- Temperatura do bloco: 400°C;
- Voltagem do capilar: 4,0 kV (modo positivo) e -3,0kV (modo negativo);
- Vazão do gás de nebulização (N₂): 3 L/min;
- Temperatura da linha de dessolvatação: 250°C;
- Vazão do gás de secagem (N₂): 10 L/min;
- Vazão do gás de aquecimento (ar sintético): 10 L/min;
- Temperatura da interface: 300°C;
- Gás de colisão: Argônio (5.0) a 270 kPa;
- Modo de aquisição do espectrômetro: MRM (positivo e negativo) (Tabela 5);

Tabela 5 – Parâmetros de otimização do EM, tempo de retenção e limite de detecção (LD) para análise de fármacos, drogas e praguicidas em urina por CL-EM/EM.

Classe	Substância	MRM (m/z) / EC (V -) / T.R. (min)	LD (ng/mL)
Cocaína & adulterantes	Cocaína	304.00>182.00 (20); 304.00>82.05 (31); 5.191 min.	10
	Cocaína-d3	307.00>185.00 (20); 307.00>185.00 (33); 5.175 min.	10
	AEME (<i>crack</i>)	182.00>91.20 (26); 182.00>118.15 (15); 2.491 min.	10
	Cocaetileno	318.00>196.15 (22); 318.00>82.15 (35); 5.670 min.	10
	Benzoilecgonina	290.10>168.10 (17); 290.10>105.00 (28); 4.846 min.	10
	Benzoilecgonina-d8	298.00>171.00 (21); 298.00>110.00 (29); 4.816 min.	10
	Ecgonina metil éster	200.10>182.20 (17); 200.10>82.15 (26); 1.123 min.	50
	Norcocaína	290.10>168.10 (17); 290.10>105.00 (28); 5.311 min.	10
	Fenacetina	180.00>110.00 (21); 180.00>93.00 (28); 5.343 min.	10
	Mazindol	285.00>44.00 (24); 287.00>44.00 (24); 5.445 min.	10
	Levamisol	204.900>178.05 (20); 204.90>91.05 (39); 3.948 min.	10
Canabinoides	Carboxi-THC-Glucuronideo	521.20>345.20 (16); 521.20>327.20 (26); 8.299 min.	50
Opioides e Opiáceos	Morfina	286.20>152.10 (55); 286.20>201.0 (27); 2.472 min.	10
	Morfina-d3	289.20>165.00 (41); 289.20>153.00 (41); 2.415 min.	10
	Morfina-6-Glucuronideo	462.20>286.20 (30); 462.20> 201.10 (44); 1.971 min.	50
	Oximorfona	302.10>284.00 (20); 302.10>227.00 (30); 2.580 min.	10
	Hidromorfona	286.20>184.90 (30); 286.20>153.00 (46); 2.784 min.	10
	Naltrexona	342.10>324.00 (22); 342.10>282.00 (28); 3.881 min.	10
	Codeína	300.20>165.10 (35); 300.20>215.00 (35); 3.594 min.	10
	Codeína-d3	303.00>165.00 (40); 303.00>199.00 (30); 3.592 min.	10
	Oxicodona	316.10>298.00 (20); 316.10>241.00 (29); 3.816 min.	10
	Hidrocodona	300.10>199.00 (31); 300.10>171.00 (39); 3.920 min.	10
	N-desmetil-cis-tramadol	250.20>44.00 (13); 250.20> 232.10 (9); 4.878 min.	10
	Tramadol	264.00>58.1 (17); 264.00>42.00 (55); 4.746 min.	10
	6-MAM	328.10>165.20 (39); 328.10>211.20 (27); 3.660 min.	10
	Heroína	370.20>328.00 (14); 370.20>191.00 (19); 5.029 min.	10
	Meperidina	248.20>220.10 (22); 248.20>174.10 (20); 5.028 min.	10
	Alfentanil	417.30>268.00 (20); 417.30>197.00 (27); 6.099 min.	10
	Remifentanil	377.30>113.00 (29); 377.30>228.00 (21); 5.173 min.	10
	Norfentanil	233.00>84.15 (20); 233.00>150.05 (17); 4.540 min.	10
	Fentanil	337.30>105.15 (42); 337.30>188.10 (25); 6.208 min.	1
	Fentanil-d5	342.30>105.10 (39); 342.30>137.10 (34); 6.136 min.	1
	Sufentanil	387.20>238.10 (21); 387.20>111.00 (39); 6.691 min.	10
	Metadona	311.20>266.00 (15); 311.20>105.00 (28); 7.183 min.	10
	Naloxona	328.10>310.00 (20); 328.10>268.00 (27); 3.436 min.	10
	Norbuprenorfina	414.20>101.10 (39); 414.20>187.10 (40); 5.538 min.	10
	Buprenorfina	468.30>55.00 (54); 468.30>396.00 (40); 6.254 min.	10
Anfetamínicos	Efedrina	166.30>148.25 (15); 166.30>133.20 (22); 2.685 min.	10
	Anfetamina	136.10>91.00 (17); 136.10>119.10 (14); 2.972 min.	10
	Anfetamina-d5	141.10>96.10 (21); 141.10> 124.2 (14); 2.943 min.	10

Anfetamínicos	Metanfetamina	150.10>91.00 (22); 150.10>119.00 (15); 3.407 min.	10
	Lisdexanfetamina	264.10>84.00 (23); 264.10>91.00 (40); 2.056 min.	10
	Dietilpropiona	206.10>105.00 (22); 206.10>100.00 (23); 4.052 min.	10
	Fenproporex	189.15>91.00 (22); 189.15>118.90 (12); 3.461 min.	10
	Fentermina	150.10>91.00 (20); 150.10>65.00 (41); 3.596 min.	10
	Metilfenidato	234.00>84.15 (19); 234.00>56.15 (48); 4.908 min.	10
	Sibutramina	280.30>125.10 (24); 280.30>139.10 (14); 6.792 min.	10
Drogas Sintéticas	DMT	189.10>58.10 (13); 189.10>144.10 (17); 3.523 min.	10
	Norcetamina	224.20>125.10 (23); 224.20>207.10 (11); 4.533 min.	10
	Cetamina	238.10>125.10 (25); 238.10>220.10 (13); 4.868 min.	10
	LSD	324.10>223.10 (25); 324.10> 207.05 (44); 5.592 min.	1
	Catinona	150.00>117.10 (22); 150.00> 105.10 (18); 2.667 min.	10
	Benzilpiperazina	177.10>91.10 (23); 177.10>65.1 (49); 1.833 min.	10
	Metacatinona	164.00>146.20 (14); 164.00> 131.15 (19); 3.022 min.	10
	Mescalina	212.00>180.00 (16); 212.00> 165.00 (21); 3.081 min.	10
	PMA	166.00>121.10 (19); 166.00> 91.10 (28); 3.523 min.	10
	Metilona	208.20>160.10 (27); 208.20> 132.10 (27); 3.584 min.	10
	Bk-MDDMA	222.10>147.00 (20); 222.10> 119.00 (27); 3.790 min.	10
	Metedrona	194.00>176.20 (13); 194.00> 161.20 (18); 3.835 min.	10
	Mefedrona	178.00>145.20 (21); 178.00> 160.20 (13); 4.056 min.	10
	4-cloroethcatinona	212.00>159.00 (20); 212.00>144.00 (27); 4.356 min.	10
	Pentedrona	192.00>132.20 (17); 192.00>174.25 (12); 4.359 min.	10
	2C-C	216.00>199.20 (10); 216.00>184.15 (19); 4.507 min.	10
	2C-D	196.00>179.25 (11); 196.00>164.20 (17); 4.574 min.	10
	2C-B	260.10>243.10 (12); 260.10>228.05 (20); 4.761 min.	10
	2C-G	210.10>178.10 (16); 210.10>163.05 (25); 5.118 min.	10
	2C-I	308.10>291.00 (14); 308.10>276.00 (23); 5.233 min.	10
	2C-E	210.00>193.15 (11); 210.00>178.10 (18); 5.231 min.	10
	4-MTA	182.10>165.10 (11); 182.10>117.10 (18); 4.571 min.	10
	N-etilpentedrona	206.00>188.20 (15); 206.00>130.10 (33); 4.656 min.	10
	TFMPP	231.00>188.10 (23); 231.00>118.10 (40); 4.681 min.	10
	Butilona	222.10>174.10 (18); 222.10>204.10 (13); 4.178 min.	10
	U-47700	328.90>284.00 (19); 328.90>172.90 (33); 5.856 min.	10
	5-MeO-MIPT	247.10>86.00 (15); 247.10>174.00 (19); 4.538 min.	10
	Eutilona	236.05>188.00 (19); 236.05>189.00 (23); 4.521 min.	10
	Pentilona	236.20>188.10 (18); 236.20>218.15 (12); 4.821 min.	10
	DOM	210.10>193.15 (11); 210.10>165.05 (16); 4.962 min.	10
	N-etilpentilona	250.20>202.00 (18); 250.20>174.00 (30); 5.082 min.	10
	bK-DMBDP	250.10>135.00 (23); 250.10>149.00 (25); 5.095 min.	10
	MDPV	275.80>126.10 (26); 275.80>175.10 (22); 5.359 min.	10
	DOET	224.10>207.10 (11); 224.10>179.10 (19); 5.535 min.	10
	25C-NBOH	321.90>199.25 (19); 321.90>216.30 (15); 6.198 min.	1
	25I-NBOMe	428.20>121.10 (23); 428.20>91.15 (54); 7.250 min.	1
	25B-NBOH	365.90>243.3 (24); 365.90>260.30 (15); 6.388 min.	1
	25H-NBOH	302.30>121.10 (19); 302.30>91.10 (40); 6.564 min.	1
	25E-NBOH	316.10>193.10 (21); 316.10>178.10 (30); 6.633 min.	1
	25D-NBOMe	316.00>121.00 (21); 316.00>91.00 (39); 6.875 min.	1
	25N-NBOMe	347.20>121.15 (19); 347.20>91.15 (47); 6.394 min.	5
	25T-NBOMe	348.20>121.10 (21); 348.20>211.05 (17); 6.921 min.	1
	25B-NBOMe	380.00>121.10 (22); 380.00>91.1 (47); 6.977 min.	5
	25E-NBOMe	330.00>91.00 (43); 330.00>121.00 (21); 7.205 min.	1
	25G-NBOMe	330.00>121.00 (20); 330.00>91.00 (46); 7.202 min.	1
	25I-NBOH	413.90>291.25 (23); 413.90>308.35 (17); 6.683 min.	1
	Etilona	222.10>174.10 (18); 222.10>204.05 (13); 3.950 min.	1
	Dibutilona	236.10>188.10 (18); 236.10>175.10 (21); 4.813 min.	1
	MDA	180.00>163.10 (13); 180.00>133.00 (20); 3.449 min.	10
	MDMA	194.10>163.00 (14); 194.10>105.00 (25); 3.825 min.	10
	MDMA-d5	199.00>165.00 (14); 199.00>107.00 (25); 3.795 min.	10
	MDEA	208.10>163.20 (14); 208.10>105.20 (26); 4.235 min.	10
Benzodiazepínicos	7-Aminoclonazepam	286.00>222.15 (26); 286.00>250.25 (22); 5.246 min.	10
	Clonazepam	316.00>270.00 (26); 316.00>214.10 (40); 7.167 min.	10
	7-Aminoflunitrazepam	284.00>135.05 (28); 284.00>227.10 (25); 5.954 min.	10
	Flunitrazepam	314.10>268.00 (25); 314.10>239.20 (34); 7.795 min.	10
	Nitrazepam	282.20>236.20 (25); 282.20>180.20 (41); 7.157 min.	10
	Bromazepam	318.00>182.10 (33); 318.00>209.00 (28); 6.847 min.	25
	Oxazepam	287.00>241.00 (22); 287.00>104.10 (35); 7.108 min.	25
	Nordiazepam	271.10>140.10 (28); 271.10>165.10 (28); 7.539 min.	10
	Temazepam	301.10>255.10 (21); 301.10>177.00 (38); 7.868 min.	10

Benzodiazepínicos	Diazepam	284.90>193.05 (33); 284.90>154.00 (28); 8.247 min.	10
	Diazepam-d5	290.00>198.00 (34); 290.00>154.00 (28); 8.218 min.	10
	Clobazam	301.00>259.00 (23); 301.00>224.00 (32); 7.683 min.	10
	Alprazolam	309.10>281.00 (26); 309.10>205.00 (41); 7.960 min.	10
	Flurazepam	387.90>315.00 (23); 387.90>317.00 (19); 6.340 min.	10
	Clordiazepoxido	300.00>282.00 (24); 300.00>227.05 (23); 6.474 min.	10
	Midazolam	325.80>291.00 (30); 325.80>243.95 (26); 6.650 min.	10
	Lorazepam	321.00>275.00 (23); 321.00>229.00 (29); 6.996 min.	25
Sedativos não benzodiazepínicos	Zopiclona	389.00>245.00 (20); 389.00>217.00 (35); 5.193 min.	10
	Zolpidem	308.10>235.15 (36); 308.10>263.15 (26); 5.958 min.	10
	Metaqualona	251.20>91.05 (43); 251.20>132.05 (28); 7.511 min.	10
	Prometazina	285.10>86.10 (22); 285.10>198.10 (29); 6.591 min.	10
Antidepressivos	Nortriptilina	264.10>233.10 (14); 264.10>91.10 (24); 6.780 min.	10
	Nortriptilina-d3	267.10>233.10 (13); 267.10>191.10 (29); 6.779 min.	10
	Amitriptilina	278.15>233.15 (18); 278.15>191.05 (27); 6.869 min.	10
	Clomipramina	315.10>86.05 (21); 315.10>58.05 (37); 7.191 min.	10
	Desipramina	267.10>72.10 (18); 267.10>208.10 (22); 6.669 min.	10
	Imipramina	281.10>86.00 (18); 281.10>58.00 (36); 6.720 min.	10
	Trimipramina	295.40>100.15 (21); 295.40>58.00 (39); 6.947 min.	10
	Doxepina	280.10>107.05 (22); 280.10>220.05 (27); 6.163 min.	10
	Mirtazapina	266.15>195.10 (26); 266.15>209.05 (21); 5.540 min.	10
	Norfluoxetina	296.30>134.20 (7); 296.30>30.10 (14); 6.247 min.	10
	Fluoxetina	310.10>44.1 (13); 310.10>148.10 (8); 6.255 min.	10
	Paroxetina	330.10>70.1 (33); 330.10>192.10 (20); 6.693 min.	10
	Norsertalina	274.90>158.95 (23); 274.90>88.95 (70); 7.107 min.	10
	Sertralina	306.00>159.00 (27); 306.00>275.00 (12); 7.196 min.	10
	Desmetilcitalopram	311.00>109.15 (25); 311.00>262.15 (18); 5.900 min.	10
	Citalopram	325.20>109.10 (27); 325.20>262.10 (19); 5.950 min.	10
	Duloxetina	298.10>44.05 (17); 298.10>154.10 (9); 6.742 min.	10
	Desmetilvenlafaxina	264.10>58.10 (22); 264.10>246.20 (13); 4.097 min.	10
	Venlafaxina	278.00>58.10 (22); 278.00>260.15 (11); 5.418 min.	10
	Selegilina	188.30>91.10 (23); 188.30>119.10 (14); 4.233 min.	10
	Hidroxi-bupropiona	256.05>238.05 (13); 256.05>167.00 (22); 4.637 min.	10
	Bupropiona	240.10>184.05 (13); 240.10>166.05 (19); 5.093 min.	10
	Bupropiona-d9	249.15>185.10 (13); 249.15>131.10 (28); 5.016 min.	10
	mCPP	197.00>118.15 (34); 197.00>119.15 (25); 4.514 min.	10
Antipsicóticos	Trazodona	372.20>176.00 (25); 372.20>148.00 (39); 6.148 min.	10
	Haloperidol	375.90>123.05 (41); 375.90>165.05 (25); 6.169 min.	10
	Clorpromazina	319.10>86.10 (21); 319.10>58.15 (38); 7.171 min.	10
	Levomepromazina	329.10>100.10 (22); 329.10>58.15 (40); 7.091 min.	10
	Clozapina	326.90>270.20 (24); 326.90>192.20 (47); 5.773 min.	10
	Quetiapina	384.00>253.35 (22); 384.00>221.40 (35); 6.499 min.	10
	Risperidona	411.00>191.25 (29); 411.00>110.15 (50); 6.200 min.	10
	Melperona	264.20>109.00 (24); 264.20>140.10 (27); 5.492 min.	10
	Olanzapina	313.00>256.15 (24); 313.00>198.05 (41); 3.356 min.	10
Anticonvulsivantes	Ziprasidona	413.30>194.05 (30); 413.30>159.20 (44); 6.548 min.	10
	Pregabalina (µg/mL)	160.00>55.00 (23); 160.00>142.10 (15); 2.485 min.	0,25
	Gabapentina (µg/mL)	172.10>154.20 (16); 172.10>95.15 (23); 2.972 min.	0,25
	Lamotrigina (µg/mL)	256.00>211.00 (27); 256.00>144.95 (39); 4.344 min.	0,01
	Primidona (µg/mL)	219.30>91.05 (27); 219.30>162.20 (14); 4.544 min.	0,025
	Fenobarbital (µg/mL)	231.20>42.00 (+23); 231.20>188.00 (+10); 5.322 min.	1
	Topiramato (µg/mL)	338.20>78.00 (+38); 338.20>95.90 (+21); 5.635 min.	1
	Topiramato-d12 (µg/mL)	350.20>78.05 (+30); 350.20>95.90 (+24); 5.673 min.	1
	Fenitoína (µg/mL)	251.20>102.00 (+22); 251.20>208.00 (+16); 6.372 min.	1
	Carbamazepina (µg/mL)	238.20>195.25 (10); 238.20>194.10 (23); 6.866 min.	1
Praguicidas	Epoxi-carbamazepina (µg/mL)	253.00>180.10 (30); 253.00>236.10 (12); 6.217 min.	10
	Aldicarbe	208.00>116.00 (9); 208.00>89.00 (18); 5.469 min.	25
	Aldicarbe Sulfóxido	207.10>89.10 (14); 207.10>132.15(8); 3,213 min.	50
	Aldicarbe Sulfona	240.00>86.00 (22); 240.00>148.00 (15); 3.415 min.	10
	Bendiocarbe	224.20>109.10 (21); 224.20>167.10 (11); 6.261 min.	10
	Carbofuran	222.00>123.00 (22); 222.00>165.00 (13); 6.388 min.	10
	Estricnina	335.00>184.00 (39); 335.20>156.00 (47); 5.402 min.	10
	Diclorvós	221.00>109.00 (18); 221.00>79.00 (28); 5.743 min.	10
	Clorpirifós	349.80>197.90 (21); 349.80>125.05 (20); 8.970 min.	10
	Malathion	331.00>127.00 (14); 331.00>125.00 (29); 8.245 min.	10
	Amitraz	294.20>163.20 (16); 294.20>253.50 (11); 9.124 min.	100
	Floucomafen	541.10>382.15 (+27); 541.10>289.00 (+35); 9.324 min.	25
	Warfarina	307.10>161.10 (+20); 307.10>250.00 (+23); 7.724 min.	10

Praguicidas	Coumatetralil	291.10>141.10 (+28); 291.10>247.15 (+23); 7.971 min.	10
	Bromadiolone	525.00>249.95 (+39); 525.00>263.25 (+43); 8.960 min.	10
	Brodifacoum	521.00>78.65 (+42); 521.00>219.10 (+37); 9.670 min.	100
Analgésico e Anti-inflamatório	Benzidamina	310.20>265.10 (17); 310.20>86.10 (22); 6.742 min.	100
Antiemético	Metoclopramida	300.10>227.05 (20); 300.10>184.00 (30); 4.446 min.	10
	Dimenidrato	256.20>167.00 (16); 256.20>165.00 (41); 6.060 min.	10
	Ondansetrona	294.20>170.20 (28); 294.20>184.20 (27); 5.910 min.	10
Antialérgico	Hidroxizina	375.00>201.05 (21); 375.00>166.25 (42); 6.757 min.	10
Anestésicos	Ciproptadina	288.10>96.10 (26); 288.10>191.00 (32); 6.848 min.	10
	Benzocaína	166.00>120.00 (21); 166.00>138.00 (14); 5.470 min.	10
Relaxante Muscular	Meprobamato	219.00>158.25 (9); 219.00>55.10 (24); 5.069 min.	10
	Ciclobenzaprina	276.20>231.10 (19); 276.20>216.10 (25); 6.743 min.	10
Antidiabético	Glibenclamida	494.20>369.05 (15); 494.20>169.00 (38); 8.392 min.	10
	Metformina	130.10>71.10 (21); 130.10>60.10 (12); 0.714 min.	100
Descongestionante Nasal	Nafazolina	211.00>115.00 (40); 211.00>141.00 (35); 4.666 min.	10
	Fenilefrina	168.10>150.10 (13); 168.10>135.10 (21); 1.129 min.	10
Anti-hipertensivo	Propanolol	260.20>116.15 (20); 260.20>183.05 (20); 5.722 min.	10
	Captopril	218.00>70.15 (23); 218.00>116.05 (15); 5.227 min.	10
	Diltiazem	415.00>178.00 (26); 415.00>150.00 (43); 6.900 min.	10
	Atenolol	267.10>145.10 (29); 267.10>133.00 (32); 2.610 min.	10
Outros	Salbutamol	240.20>148.00 (20); 240.00>222.10 (12); 2.285 min.	10
	Escopolamina	304.00>138.10 (24); 304.00>156.10 (17); 3.461 min.	10
	Clenbuterol	277.10>203.20 (16); 277.10>132.30 (29); 4.528 min.	1
	Sildenafil	475.00>58.05 (40); 475.00>100.05 (28); 6.494 min.	10
	Tadalafil	390.00>134.90 (20); 390.00>261.90 (31); 7.842 min.	10

c) Critério de positividade: Para cada analito, duas transições MRM foram escolhidas. Os critérios de identificação dos analitos foram um pico cromatográfico com forma simétrica eluindo dentro de $\pm 2\%$ do tempo de retenção médio do calibrador, relação sinal-ruído de pelo menos 3 e razão entre as transições de MRM, com faixa de variação aceitável de acordo com os critérios disponíveis na Tabela 2 e condizente com o observado nos calibradores. A cada sequência de análises, um controle negativo era processado com as amostras dos pacientes. Antes de se iniciar as análises, todo o sistema de CL-EM/EM era estabilizado (por 10 min) com monitoramento constante: das temperaturas padronizadas das partes submetidas a aquecimento, fluxo dos gases e pressão de trabalho na coluna. Com o sistema estabilizado de acordo com as condições otimizadas, as fases (A e B) eram submetidas à verificação de contaminantes por meio de função específica do instrumento analítico (função onde o injetor permanece parado sem nenhuma injeção no sistema), submetendo as mesmas ao método otimizado. Semanalmente, todos os compostos monitorados pelo método proposto eram injetados no sistema CL-EM/EM a uma concentração dez vezes superior ao LD determinado durante a validação do método visando monitorar as condições de performance do equipamento assim como a integração automática dos compostos monitorados.

3.4.1.7. Dosagem de etanol em sangue total por HS-CG-DIC.

a) Preparo de amostra: O preparo de amostra para sangue total seguiu o mesmo procedimento apresentado no item 3.4.1.4.

b) Análise por HS-CG-DIC: O equipamento utilizado e as condições cromatográficas do método para dosagem de etanol em sangue total seguiram o mesmo protocolo apresentado no item 3.4.1.4. Para a dosagem de etanol, foi realizada a curva de calibração com seis calibradores apresentando intervalo dinâmico de 0,1 a 6,0 g/L (fator de ponderação aplicado $1/x^2$). Como controle interno de qualidade do método, três controles CQ (alto, médio e baixo) foram processados juntamente com a curva de calibração. Os valores dos controles de qualidade foram: CQ baixo (valor de 3 vezes o LQ); CQ médio (média do CQ baixo e alto); CQ alto (entre 80-90% da concentração da curva de calibração). Todos os calibradores e controles foram preparados em água ultrapura e armazenados em geladeira com temperatura de 2° C - 8° C.

c) Critério de positividade: O critério de identificação utilizado segue os mesmos critérios apresentados no item 3.4.1.4.

d) Critério de quantificação: O limite de quantificação para o etanol é 0,1 g/L, sendo o limite de quantificação (LQ) a menor concentração que atenda aos critérios de identificação, e uma relação sinal-ruído de pelo menos 10. Os critérios para quantificação utilizados foram: (i) coeficiente de correlação linear $r > 0,99$; (ii) quantificação de todos os calibradores dentro de $\pm 10\%$ de cada concentração alvo; (iii) quantificação dos controles CQ baixo, CQ médio e CQ alto dentro de $\pm 10\%$ de cada concentração alvo.

3.4.1.8. Dosagem de inalantes em sangue total por HS-CG-DIC.

a) Preparo de amostra: O método de extração aplicado nesse método foi pela técnica de *headspace* onde foram, inicialmente, transferidos 500 μ L de sangue total e 500 μ L da solução de padrão interno n-propanol 100 mg/L e transferidos para vial de vidro com capacidade para 20 mL, sendo, então, fechado com tampa metálica apropriada e septo de silicone. Em seguida, o vial foi acondicionado no sistema HS-CG-DIC e submetidos a aquecimento por 80 °C durante 5 min, e uma

fração do vapor gerado no interior do vial foi coletada e transferida (pressão) para o sistema de CG-DIC.

b) Análise por HS-CG-DIC: As análises foram realizadas em um sistema CG (GC-2010Plus) acoplado a amostrador automático de *headspace* (HS-10, Shimadzu, Kyoto, Japão), com detector de ionização de chama. As condições cromatográficas do método são apresentadas a seguir:

- Coluna: RTX-BAC Plus 1 (30 m x 0,53 mm, 2 µm d.i.);
- Temperatura do forno: 35 °C (4 min) - ↑10 °C/min até 120 °C por 2 min.;
- Tempo total de corrida cromatográfica: 12.5 min;
- Temperatura do injetor: 150 °C;
- Modo de injeção: com divisão de fluxo de 1/5 (split);
- Fluxo da coluna: 3,0 mL/min (Nitrogênio 5.0);
- Temperatura do detector: 250 °C;
- Fluxo gases: Nitrogênio-Makeup: 30mL/min; Hidrogênio: 40mL/min; Ar sintético: 400mL/min;
- Parâmetros do autoamostrador *headspace* HS-10:
 - Temperatura do forno de incubação: 80 °C;
 - Temperatura do “loop” de amostra: 90 °C;
 - Temperatura da linha de transferência: 105 °C;
 - Pressurização do vial: 200 kPa;
 - Tempo de pressurização: 1 min;
 - Tempo de preenchimento do “loop”: 0.5 min;
 - Tempo de injeção: 1 min;

Para a dosagem de todos os cinco inalantes foi realizada a curva de calibração com seis calibradores apresentando intervalo dinâmico de 10 a 500 mg/L (fator de ponderação aplicado $1/x^2$). Os valores dos controles de qualidade foram: CQ baixo (valor de 3 vezes o LQ); CQ médio (média do CQ baixo e alto); CQ alto (entre 80-90% da concentração da curva de calibração). Como controle interno de qualidade do método, três controles CQ (alto, médio e baixo) foram processados juntamente com a curva de calibração. Todos os calibradores e controles foram preparados em solução metanólica e armazenados em geladeira com temperatura de 2 - 8° C.

c) Critério de positividade: Os critérios de identificação dos analitos foram um pico com forma simétrica eluindo dentro de $\pm 2\%$ do tempo de retenção médio do calibrador, relação sinal-ruído de pelo menos 3. Os tempos de retenção determinado para os inalantes foram: diclorometano 3.105 min, n-propanol (PI) 3.789 min, clorofórmio 5.094 min, acetato de etila 5.690 min, tricloroetileno 7.476 e tolueno 9.342 min. O limite de detecção determinado para todos os compostos foi de 10 mg/L.

d) Critério de quantificação: O LQ foi a menor concentração que atendia aos critérios de identificação, e apresentava uma relação sinal-ruído de pelo menos 10. Para todos os compostos, o LQ foi de 10mg/L. Os critérios para quantificação utilizados foram: (i) coeficiente de correlação linear $r > 0,99$; (ii) quantificação de todos os calibradores dentro de $\pm 20\%$ de cada concentração alvo; (iii) quantificação dos controles CQ baixo, CQ médio e CQ alto dentro de $\pm 20\%$ de cada concentração alvo.

3.4.1.9. Dosagem de canabinoides em plasma por CG-EM/EM.

a) Preparo de amostra: O método de extração aplicado foi por ELL onde foram, inicialmente, transferidos 500 μL de amostra de plasma para tubo cônico de vidro com tampa com capacidade de 10 mL, seguido pela adição de 50 μL da solução de PI contendo THC-d3 e THC-COOH a 150 ng/mL. Sequencialmente, foram pipetados 1000 μL de acetonitrila nos tubos contendo a amostra de plasma, e centrifugados a 1.370 g / 5 min. Após a centrifugação, todo o sobrenadante foi transferido para um novo tubo cônico de vidro com tampa com capacidade de 10 mL. Em seguida, foram adicionados 300 μL de NaOH 0,2 M e 2.000 μL do solvente extrator (n-hexano: acetato de etila 9:1), seguido de agitação em vórtex (5 min/2.000 rpm) e centrifugação a 1.370 g / 5 min. Por seguinte, foram transferidos 1,6 mL do sobrenadante (solvente extrator) para um *vial* novo de vidro e evaporado até a secura sob fluxo de nitrogênio (5 psi/15 min) e aquecimento a 40°C. No tubo cônico contendo a fração aquosa, foram pipetados 300 μL de HCl 1 M e 1.600 μL de solvente extrator (n-hexano: acetato de etila 9:1) seguido de agitação em vórtex (5 min/2.000 rpm) e centrifugação a 1.370 g / 5 min. Na sequência, foram transferidos 1,6 mL do sobrenadante (solvente extrator) para o mesmo *vial* anterior (extrato alcalino seco) e evaporado até a secura sob fluxo de nitrogênio (5 psi/15 min) e

aquecimento a 40°C. O resíduo final foi reconstituído com 50 µL de acetato de etila:BSTFA+1% TMCS (50:50, v/v), submetido, em sequência, a aquecimento em bloco térmico a 70°C por 30 minutos, resfriado à temperatura ambiente, transferido para um *microinsert* de 100 µL e inserido em *vial* fechado com tampa. Por fim, 2 µL da solução extratora foi injetado no sistema CG–EM/EM.

b) Análise por CG-EM/EM: As análises foram realizadas em um sistema CG (GC-2010Plus) acoplado a um espectrômetro de massas triplo quadrupolo (GCMS-TQ8040, Shimadzu, Kyoto, Japão), com amostrador automático (AOC-5000). As condições cromatográficas do método são apresentadas, a seguir:

- Coluna: DB-5MS-UI (30 m x 0,25 mm x 0,25 µm);
- Temperatura do forno: 200 °C (0.5 min) -↑ 25 °C/min até 320 °C/5 min;
- Tempo total de corrida cromatográfica de 10.3 min;
- Temperatura do injetor: 280 °C;
- Modo de injeção: sem divisão de fluxo (*splitless*) e com pressão de 300 kPa/1min;
- Fluxo da coluna: 1 mL/min (Hélio 5.0);
- Temperatura da fonte de íons (EI) e interface: 280 °C;
- Voltagem da fonte de íons (EI) (70 eV);
- Gás de colisão: Argônio (5.0) a 200 kPa;
- Modo de aquisição do espectrômetro: MRM (Tabela 6);
- Voltagem do detector: incremento de 0.5 kV;

Para a dosagem dos três canabinoides (THC, OH-THC e THC-COOH), foi realizada a curva de calibração com oito calibradores apresentando intervalo dinâmico de 0,25 a 100 ng/mL para o THC e OH-THC e intervalo de 0,25 a 250 ng/mL para o THC-COOH (fator de ponderação aplicado para todos de 1/x²). Como controle interno de qualidade do método, três controles CQ (alto, médio e baixo) foram processados juntamente com a curva de calibração. Os valores dos controles de qualidade foram: CQ baixo (valor de 3 vezes o LQ); CQ médio (média do CQ baixo e alto); CQ alto (entre 80-90% da concentração da curva de calibração). Todos os calibradores e controles foram preparados no momento da execução das análises por meio da adição da solução metanólica calibrante/controle (armazenados em freezer com temperatura de - 20° C) em amostras de plasma de indivíduos não expostos a canabinoides.

Tabela 6 – Parâmetros de otimização do EM, tempo de retenção e limites de detecção e quantificação para análise de canabinoides em plasma por CG-EM/EM.

Analito	Transições MRM (m/z)	Energia de colisão (V)	Tempo de retenção (min)	LD/LQ (ng/mL)
THC-TMS	<u>386.0→315.0</u>	10	4.616	0,25 / 0,25
	371.0→289.0	12		
THC-d3-TMS	<u>374.0→292.0</u>	16	4.603	-
	374.0→268.0	16		
OH-THC-TMS	<u>371.0→289.0</u>	15	5.407	0,25 / 0,25
	371.0→265.0	10		
THC-COOH-TMS	<u>473.0→355.0</u>	20	6.064	0,25 / 0,25
	371.0→289.0	12		
THC-COOH-d3-TMS	<u>374.0→292.0</u>	16	6.054	-
	374.0→268.0	16		

*transições quantificadoras: sublinhadas.

c) Critério de positividade: Para cada analito, duas transições MRM foram escolhidas, sendo a mais abundante a quantificadora (sublinhada) e outra transição a qualificadora. Os critérios de identificação dos analitos foram um pico com forma simétrica eluindo dentro de $\pm 2\%$ do tempo de retenção médio do calibrador, relação sinal-ruído de pelo menos 3 e razão entre as transições de MRM, com faixa de variação aceitável de acordo com os critérios disponíveis na Tabela 2 e condizente com o observado nos calibradores.

d) Critério de quantificação: O limite de quantificação (LQ) foi a menor concentração que atendia aos critérios de identificação, e apresentava uma relação sinal-ruído de pelo menos 10. Para todos os compostos, o LQ foi de 0,25 ng/mL. Os critérios para quantificação utilizados foram: (i) coeficiente de correlação linear $r > 0,99$; (ii) quantificação de todos os calibradores dentro de $\pm 20\%$ de cada concentração alvo; (iii) quantificação dos controles CQ baixo, CQ médio e CQ alto dentro de $\pm 20\%$ de cada concentração alvo.

3.4.1.10. Dosagem de ácido valproico em plasma por CG-EM/EM.

a) Preparo de amostra: O método de extração aplicado nesse método foi ELL onde foram, inicialmente, transferidos 100 μL de amostra de plasma para tubo cônico de polipropileno com tampa com capacidade de 2 mL, seguidos de 100 μL de tampão acetato de sódio pH 4.0 e 50 μL da solução de padrão interno MPPH (5-(p-

Metilfenil)-5-fenil-hidantoína) na concentração de 100 µg/mL. Sequencialmente, foram pipetados 1.000 µL do solvente extrator diclorometano seguido de agitação em vórtex (5 min) e centrifugação a 14.700 g por 5 min. Após a centrifugação, 800 µL do solvente extrator foi coletado e evaporado até a secura sob fluxo de nitrogênio a 40 °C. O resíduo final foi reconstituído com 100 µL de hidróxido de trimetilfenilamônio (TMAH) 0,2 mol L⁻¹: acetato de etila (50:50, v/v), transferido para um *microinsert* de 200 µL e inserido em *vial* fechado com tampa. Por fim, 1 µL da solução extratora foi injetado no sistema CG–EM/EM.

b) Análise por CG-EM/EM: As análises foram realizadas em um sistema CG (GC-2010Plus) acoplado a um espectrômetro de massas triplo quadrupolo (GCMS-TQ8040, Shimadzu, Kyoto, Japão), com amostrador automático (AOC-5000). As condições cromatográficas do método são apresentadas a seguir:

- Coluna: DB-5MS-UI (30 m x 0,25 mm x 0,25 µm);
- Temperatura do forno: 50 °C (1 min) - ↑25 °C/min até 150 °C- ↑40 °C/min até 300 °C por 4 min.;
- Tempo total de corrida cromatográfica de 12.75 min;
- Temperatura do injetor: 280 °C;
- Modo de injeção: com divisão de fluxo (*split*) 1/50;
- Fluxo da coluna: 1 mL/min (Hélio 5.0);
- Temperatura da fonte de íons (EI) e interface: 280 °C;
- Voltagem da fonte de íons (EI) (70 eV);
- Voltagem do detector: relativo ao *tuning* (calibração) semanal;
- Gás de colisão: Argônio (5.0) a 200 kPa;
- Modo de aquisição do espectrômetro: MRM (Tabela 7);

Para a dosagem do ácido valproico, foi realizada a curva de calibração com seis calibradores apresentando intervalo dinâmico de 10 a 300 µg/mL (fator de ponderação aplicado para todos de 1/x²). Como controle interno de qualidade do método, três controles CQ (alto, médio e baixo) foram processados juntamente com a curva de calibração. Os valores dos controles de qualidade foram: CQ baixo (valor de 3 vezes o LQ); CQ médio (média do CQ baixo e alto); CQ alto (entre 80-90% da concentração da curva de calibração). Todos os calibradores e controles foram preparados no momento da execução das análises por meio da adição da solução

metanólica calibrante/controle (armazenados em freezer com temperatura de - 20° C) em amostras de plasma de indivíduos não expostos ao ácido valproico.

Tabela 7 – Parâmetros de otimização do EM, tempo de retenção e limites de detecção e quantificação para análise de ácido valproico em plasma por CG-EM/EM.

Analito	Transições MRM (m/z)	Energia de colisão (V)	Tempo de retenção (min)	LD/LQ (µg/mL)
Ácido Valproico	<u>116.0→87.1</u>	6	4.840	1/10
	116.0→55,1	21		
MPPH (I.S.)	<u>294.0→217.0</u>	9	9.815	-
	294.0→222.0	9		

*transições quantificadoras: sublinhadas.

c) Critério de positividade: Para cada analito, duas transições MRM foram escolhidas, sendo a mais abundante a quantificadora (sublinhada) e outra transição a qualificadora. Os critérios de identificação dos analitos foram um pico com forma simétrica eluindo dentro de $\pm 2\%$ do tempo de retenção médio do calibrador, relação sinal-ruído de pelo menos 3 e razão entre as transições de MRM, com faixa de variação aceitável de acordo com os critérios disponíveis na Tabela 2 e condizente com o observado nos calibradores.

d) Critério de quantificação: O limite de quantificação (LQ) foi a menor concentração que atendia aos critérios de identificação, e apresentava uma relação sinal-ruído de pelo menos 10. Para o ácido valproico o LQ foi de 10 µg/mL. Os critérios para quantificação utilizados foram: (i) coeficiente de correlação linear $r > 0,99$; (ii) quantificação de todos os calibradores dentro de $\pm 20\%$ de cada concentração alvo; (iii) quantificação dos controles CQ baixo, CQ médio e CQ alto dentro de $\pm 20\%$ de cada concentração alvo. Amostras com resultados superiores ao limite superior de quantificação foram diluídas, extraídas, analisadas e reprocessadas aplicando-se o fator de diluição utilizado.

3.4.1.11. Dosagem de SPA (fármacos e drogas de abuso) em plasma por CL-EM/EM.

a) Preparo de amostra: O método de extração aplicado nesse método foi por ELL onde foram, inicialmente, transferidos 100 µL de amostra de plasma para tubo cônico de polipropileno com tampa com capacidade de 2 mL, seguido por 20 µL

de PI contendo: cocaína-d3, benzoilecgonina-d8, ecgonina metil éster-d3, codeína-d3, fentanil-d5, morfina-d3, anfetamina-d5, metanfetamina-d5, MDMA-d5, LSD-d3, clonazepam-d4, alprazolam-d5, nortriptilina-d3, amitriptilina-d3, doxepina-d3, citalopram-d6, paroxetina-d6, duloxetina-d3 e risperidona-d4 a 1 µg/mL; bupropiona-d9 e diazepam-d5 a 2 µg/mL; fenobarbital-d5 e topiramato-d12 a 50 µg/mL. Sequencialmente, foram pipetados 100 µL de solução saturada de tetraborato de sódio, 60 µL de metanol e 1000 µL do solvente extrator composto pela mistura de diclorometano: isopropanol: acetato de etila (1:1:3; v/v/v). Em seguida, o tubo foi submetido à agitação em vórtex (5 min) e centrifugação a 14.700 g por 5 min. Após a centrifugação, 800 µL da fração orgânica foi coletado e evaporado até a secura sob fluxo de nitrogênio a 50 °C. O resíduo final foi reconstituído com 250 µL da solução composta por fase móvel aquosa (A):metanol (70:30, v/v), transferido para um *microinsert* de 300 µL e inserido em *vial* fechado com tampa. Por fim, 1 µL da solução extratora foi injetado no sistema CL–EM/EM.

b) Análise por CL-EM/EM: As análises foram realizadas em um sistema CL-EM/EM onde o cromatógrafo líquido era o modelo de ultra eficiência Nexera X2 acoplado a espectrômetro de massas do tipo triplo quadrupolo modelo LCMS8060 (Shimadzu, Kyoto, Japão) de alta sensibilidade. As condições cromatográficas do método são apresentadas, a seguir:

- Coluna: Raptor® Biphenyl (100 mm x 2,1 mm, 2,7 µm);
- Temperatura do forno: 40 °C;
- Fase móvel aquosa (A): água ultrapura contendo 2 mmol/L de formiato de amônio e 0,1% de ácido fórmico (v/v);
- Fase móvel orgânica (B): metanol grau HPLC contendo 2 mmol/L de formiato de amônio e 0,1% de ácido fórmico (v/v);
- Soluções de limpeza: canal R0, solução metanol: água (70:30 v/v) e canal R3, acetonitrila: isopropanol: metanol: água (5:2,5:1,25:1,25 v/v);
- Vazão da fase móvel: 0,4 mL/min;
- Gradiente de eluição: Inicial de 5% de fase (B), com aumento linear até 100% de (B) em 10 min de corrida cromatográfica, sendo esta condição mantida por 5 minutos antes de retornar à condição inicial de 5%.
- Parâmetros do espectrômetro de massas:
- Fonte de ionização: electrospray ESI;
- Temperatura do bloco: 400°C;

- Voltagem do capilar: 4,0 kV (modo positivo) e -3,0kV (modo negativo);
- Vazão do gás de nebulização (N₂): 3 L/min;
- Temperatura da linha de dessolvatação: 250°C;
- Vazão do gás de secagem (N₂): 10 L/min;
- Vazão do gás de aquecimento (ar sintético): 10 L/min;
- Temperatura da interface: 300°C;
- Gás de colisão: Argônio (5.0) a 270 kPa;
- Modo de aquisição do espectrômetro: MRM (positivo e negativo) (Tabela 8);

Para o presente método foi realizada curva de calibração com seis calibradores com intervalo dinâmico contemplando as faixas de concentração subterapêutica, terapêutica e tóxica das diferentes SPA monitoradas. O fator de ponderação aplicado foi de $1/x^2$. Como controle interno de qualidade do método, três controles CQ (alto, médio e baixo) foram processados juntamente com a curva de calibração. Os valores dos controles de qualidade foram: CQ baixo (valor de 3 vezes o LQ); CQ médio (média do CQ baixo e alto); CQ alto (entre 80-90% da concentração da curva de calibração). Todos os calibradores e controles foram preparados no momento da execução das análises por meio da adição da solução metanólica calibrante/controle (armazenados em freezer com temperatura de - 20° C) em amostras de plasma de indivíduos não expostos as substâncias monitoradas pelo método.

Adicionalmente, para a classe de benzodiazepínicos e antidepressivos foram utilizados controles certificados de qualidade em soro/plasma liofilizados do fabricante Chromsystems® com dois níveis distintos para cada kit de controle. O kit utilizado para benzodiazepínicos (composto por nove diferentes benzodiazepínicos) foi do Lote n.2316 e o de antidepressivos (composto por 13 diferentes antidepressivos) o Lote n.4616.

c) Critério de positividade: O critério de identificação utilizado segue os mesmos critérios apresentados no item 3.4.1.6. “c”.

d) Critério de quantificação: O LQ foi a menor concentração que atendia aos critérios de identificação, e apresentava uma relação sinal-ruído de pelo menos 10. Os respectivos LQ das SPA são apresentados na Tabela 2. Os critérios para quantificação utilizados foram: (i) coeficiente de correlação linear $r > 0,98$; (ii) quantificação de todos os calibradores dentro de $\pm 20\%$ de cada concentração alvo;

(iii) quantificação dos controles CQ baixo, CQ médio, CQ alto e externo dentro de $\pm 20\%$ de cada concentração alvo e em conformidade com as orientações do fabricante; Amostras com resultados superiores ao limite superior de quantificação (calibrador com maior valor numérico dentro do intervalo dinâmico) foram diluídas com plasma de indivíduo não exposto as SPA monitoradas pelo método, extraídas, analisadas e reprocessadas aplicando-se o fator de diluição utilizado.

Tabela 8 – Parâmetros do EM otimizados, tempo de retenção, PI utilizado e linearidade para dosagem de SPA em plasma por CL-EM/EM.

Classe	Substância	MRM (m/z) /EC (V -) / T.R. (min)	PI	Linearidade (ng/mL)
Cocaína	Cocaína	<u>304.00>182.00</u> (20); 304.00>82.05 (31); 5.191 min.	Cocaína-d3	1 – 500
	AEME (<i>crack</i>)	<u>182.00>91.20</u> (26); 182.00>118.15 (15); 2.491 min.	Ecgonina metil éster-d3	1 – 500
	Cocaetilenó	<u>318.00>196.15</u> (22); 318.00>82.15 (35); 5.670 min.	Cocaína-d3	1 – 500
	Benzoilecgonina	<u>290.10>168.10</u> (17); 290.10>105.00 (28); 4.846 min.	Benzoilecgonina-d8	1 – 500
	Ecgonina metil éster	<u>200.10>182.20</u> (17); 200.10>82.15 (26); 1.123 min.	Ecgonina metil éster-d3	1 – 500
	Norcocaína	<u>290.10>168.10</u> (17); 290.10>105.00 (28); 5.311 min.	Benzoilecgonina-d8	1 – 500
Opioides e Opiáceos	Morfina	<u>286.20>152.10</u> (55); 286.20>201.0 (27); 2.472 min.	Morfina-d3	1 – 500
	Codeína	<u>300.20>165.10</u> (35); 300.20>215.00 (35); 3.594 min.	Codeína-d3	1 – 500
	Oxicodona	<u>316.10>298.00</u> (20); 316.10>241.00 (29); 3.816 min.	Codeína-d3	1 – 500
	Hidrocodona	<u>300.10>199.00</u> (31); 300.10>171.00 (39); 3.920 min.	Codeína-d3	1 – 500
	N-desmetil-cis-tramadol	<u>250.20>44.00</u> (13); 250.20> 232.10 (9); 4.878 min.	Fentanil-d5	5 – 500
	Tramadol	<u>264.00>58.1</u> (17); 264.00>42.00 (55); 4.746 min.	Fentanil-d5	5 – 500
	6-MAM	<u>328.10>165.20</u> (39); 328.10>211.20 (27); 3.660 min.	Morfina-d3	1 – 500
	Heroína	<u>370.20>328.00</u> (14); 370.20>191.00 (19); 5.029 min.	Morfina-d3	1 – 500
	Meperidina	<u>248.20>220.10</u> (22); 248.20>174.10 (20); 5.028 min.	Morfina-d3	1 – 500
	Alfentanil	<u>417.30>268.00</u> (20); 417.30>197.00 (27); 6.099 min.	Fentanil-d5	1 – 500
	Remifentanil	<u>377.30>113.00</u> (29); 377.30>228.00 (21); 5.173 min.	Fentanil-d5	0,5 – 100
	Norfentanil	<u>233.00>84.15</u> (20); 233.00>150.05 (17); 4.540 min.	Fentanil-d5	0,5 – 100
	Fentanil	<u>337.30>105.15</u> (42); 337.30>188.10 (25); 6.208 min.	Fentanil-d5	0,1 – 100
	Sufentanil	<u>387.20>238.10</u> (21); 387.20>111.00 (39); 6.691 min.	Fentanil-d5	0,5 – 100
	Metadona	<u>311.20>266.00</u> (15); 311.20>105.00 (28); 7.183 min.	Fentanil-d5	1 – 500
	Norbuprenorfina	<u>414.20>101.10</u> (39); 414.20>187.10 (40); 5.538 min.	Fentanil-d5	1 – 500
	Buprenorfina	<u>468.30>55.00</u> (54); 468.30>396.00 (40); 6.254 min.	Fentanil-d5	1 – 500
Anfetamínicos	Efedrina	<u>166.30>148.25</u> (15); 166.30>133.20 (22); 2.685 min.	Anfetamina-d5	1 – 500
	Anfetamina	<u>136.10>91.00</u> (17); 136.10>119.10 (14); 2.972 min.	Anfetamina-d5	1 – 500
	Metanfetamina	<u>150.10>91.00</u> (22); 150.10>119.00 (15); 3.407 min.	Metanfetamina-d5	1 – 500
	Dietilpropiona	<u>206.10>105.00</u> (22); 206.10>100.00 (23); 4.052 min.	Metanfetamina-d5	1 – 500
	Fenproporex	<u>189.15>91.00</u> (22); 189.15>118.90 (12); 3.461 min.	Metanfetamina-d5	1 – 500
	Fentermina	<u>150.10>91.00</u> (20); 150.10>65.00 (41); 3.596 min.	Metanfetamina-d5	1 – 500
	Metilfenidato	<u>234.00>84.15</u> (19); 234.00>56.15 (48); 4.908 min.	MDMA-d5	1 – 500
	Sibutramina	<u>280.30>125.10</u> (24); 280.30>139.10 (14); 6.792 min.	Fentanil-d5	1 – 500
Drogas Sintéticas	Norcetamina (µg/mL)	<u>224.20>125.10</u> (30); 224.20>207.10 (20); 4.533 min.	MDMA-d5	0,1 – 5.0
	Cetamina (µg/mL)	<u>238.10>125.10</u> (32); 238.10>220.10 (23); 4.868 min.	MDMA-d5	0,1 – 5.0
	DMT	<u>189.10>58.10</u> (13); 189.10>144.10 (17); 3.370 min.	LSD-d3	0,5 – 100
	LSD	<u>324.10>223.10</u> (25); 324.10> 207.05 (44); 5.592 min.	LSD-d3	0,1 – 100
	MDA	<u>180.00>163.10</u> (13); 180.00>133.00 (20); 3.449 min.	MDMA-d5	1 – 500
	MDMA	<u>194.10>163.00</u> (14); 194.10>105.00 (25); 3.825 min.	MDMA-d5	1 – 500

Drogas Sintéticas	MDEA	<u>208.10>163.20</u> (14); 208.10>105.20 (26); 4.235 min.	MDMA-d5	1 – 500
	7-Aminoclonazepam	<u>286.00>222.15</u> (26); 286.00>250.25 (22); 5.246 min.	Clonazepam-d4	1 – 500
Benzodiazepínicos	Clonazepam	<u>316.00>270.00</u> (26); 316.00>214.10 (40); 7.167 min.	Clonazepam-d4	1 – 500
	7-Aminoflunitrazepam	<u>284.00>135.05</u> (28); 284.00>227.10 (25); 5.954 min.	Clonazepam-d4	1 – 500
	Flunitrazepam	<u>314.10>268.00</u> (25); 314.10>239.20 (34); 7.795 min.	Clonazepam-d4	5 – 500
	Nitrazepam	<u>282.20>236.20</u> (25); 282.20>180.20 (41); 7.157 min.	Clonazepam-d4	5 – 500
	Bromazepam	<u>318.00>182.10</u> (33); 318.00>209.00 (28); 6.847 min.	Clonazepam-d4	1 – 500
	Oxazepam	<u>287.00>241.00</u> (22); 287.00>104.10 (35); 7.108 min.	Diazepam-d5	1 – 1.000
	Nordiazepam	<u>271.10>140.10</u> (28); 271.10>165.10 (28); 7.539 min.	Diazepam-d5	1 – 1.000
	Temazepam	<u>301.10>255.10</u> (21); 301.10>177.00 (38); 7.868 min.	Diazepam-d5	1 – 1.000
	Diazepam	<u>284.90>193.05</u> (30); 284.90>154.00 (25); 8.247 min.	Diazepam-d5	40 – 4.000
	Clobazam	<u>301.00>259.00</u> (23); 301.00>224.00 (32); 7.683 min.	Alprazolam-d5	1 – 500
	Alprazolam	<u>309.10>281.00</u> (26); 309.10>205.00 (41); 7.960 min.	Alprazolam-d5	1 – 500
	Flurazepam	<u>387.90>315.00</u> (23); 387.90>317.00 (19); 6.340 min.	Alprazolam-d5	1 – 500
	Clordiazepoxido	<u>300.00>282.00</u> (24); 300.00>227.05 (23); 6.474 min.	Alprazolam-d5	40 – 4.000
	Midazolam	<u>325.80>291.00</u> (30); 325.80>243.95 (26); 6.650 min.	Diazepam-d5	10 – 1.000
	Lorazepam	<u>321.00>275.00</u> (23); 321.00>229.00 (29); 6.996 min.	Diazepam-d5	5 – 500
Sedativos não benzodiazepínicos	Zopiclona	<u>389.00>245.00</u> (20); 389.00>217.00 (35); 5.193 min.	Clonazepam-d4	1 – 500
	Zolpidem	<u>308.10>235.15</u> (36); 308.10>263.15 (26); 5.958 min.	Clonazepam-d4	1 – 500
	Prometazina	<u>285.10>86.10</u> (30); 285.10>198.10 (20); 6.591 min.	Alprazolam-d5	1 – 500
Antidepressivos	Nortriptilina	<u>264.10>233.10</u> (14); 264.10>91.10 (24); 6.780 min.	Nortriptilina-d3	1 – 500
	Amitriptilina	<u>278.15>233.15</u> (18); 278.15>191.05 (27); 6.869 min.	Amitriptilina-d3	1 – 500
	Clomipramina	<u>315.10>86.05</u> (21); 315.10>58.05 (37); 7.191 min.	Amitriptilina-d3	1 – 500
	Desipramina	<u>267.10>72.10</u> (18); 267.10>208.10 (22); 6.669 min.	Nortriptilina-d3	1 – 500
	Imipramina	<u>281.10>86.00</u> (18); 281.10>58.00 (36); 6.720 min.	Nortriptilina-d3	1 – 500
	Trimipramina	<u>295.40>100.15</u> (21); 295.40>58.00 (39); 6.947 min.	Amitriptilina-d3	1 – 500
	Doxepina	<u>280.10>107.05</u> (22); 280.10>220.05 (27); 6.163 min.	Doxepina-d3	1 – 500
	Mirtazapina	<u>266.15>195.10</u> (26); 266.15>209.05 (21); 5.540 min.	Citalopram-d6	1 – 500
	Norfluoxetina	<u>296.30>134.20</u> (7); 296.30>30.10 (14); 6.247 min.	Doxepina-d3	1 – 500
	Fluoxetina	<u>310.10>44.1</u> (13); 310.10>148.10 (8); 6.255 min.	Doxepina-d3	1 – 500
	Paroxetina	<u>330.10>70.1</u> (33); 330.10>192.10 (20); 6.693 min.	Paroxetina-d6	1 – 500
	Norsertalina	<u>274.90>158.95</u> (23); 274.90>88.95 (70); 7.107 min.	Amitriptilina-d3	1 – 500
	Sertralina	<u>306.00>159.00</u> (27); 306.00>275.00 (12); 7.196 min.	Amitriptilina-d3	1 – 500
	Desmetilcitalopram	<u>311.00>109.15</u> (25); 311.00>262.15 (18); 5.900 min.	Citalopram-d6	1 – 500
	Citalopram	<u>325.20>109.10</u> (27); 325.20>262.10 (19); 5.950 min.	Citalopram-d6	1 – 500
	Duloxetina	<u>298.10>44.05</u> (17); 298.10>154.10 (9); 6.742 min.	Duloxetina-d3	1 – 500
	Desmetilvenlafaxina	<u>264.10>58.10</u> (22); 264.10>246.20 (13); 4.097 min.	Cocaína-d3	1 – 500
	Venlafaxina	<u>278.00>58.10</u> (22); 278.00>260.15 (11); 5.418 min.	Cocaína-d3	1 – 500
	Hidroxibupropiona	<u>256.05>238.05</u> (18); 256.05>167.00 (20); 4.637 min.	Bupropiona-d9	10 – 1.000
	Bupropiona	<u>240.10>184.05</u> (18); 240.10>166.05 (25); 5.093 min.	Bupropiona-d9	10 – 1.000
	mCPP	<u>197.00>118.15</u> (34); 197.00>119.15 (25); 4.514 min.	MDMA-d5	5 – 500
	Trazodona	<u>372.20>176.00</u> (25); 372.20>148.00 (39); 6.148 min.	Fentanil-d5	10 – 1.000

Antipsicóticos	Haloperidol	<u>375.90>123.05</u> (41); 375.90>165.05 (25); 6.169 min.	Risperidona-d4	1 – 500
	Clorpromazina	<u>319.10>86.10</u> (21); 319.10>58.15 (38); 7.171 min.	Risperidona-d4	1 – 500
	Levomepromazina	<u>329.10>100.10</u> (22); 329.10>58.15 (40); 7.091 min.	Risperidona-d4	1 – 500
	Clozapina	<u>326.90>270.20</u> (24); 326.90>192.20 (47); 5.773 min.	Risperidona-d4	1 – 500
	Quetiapina	<u>384.00>253.35</u> (22); 384.00>221.40 (35); 6.499 min.	Risperidona-d4	1 – 500
	Risperidona	<u>411.00>191.25</u> (29); 411.00>110.15 (50); 6.200 min.	Risperidona-d4	1 – 500
	Olanzapina	<u>313.00>256.15</u> (24); 313.00>198.05 (41); 3.356 min.	MDMA-d5	1 – 500
	Ziprasidona	<u>413.30>194.05</u> (30); 413.30>159.20 (44); 6.548 min.	Risperidona-d4	1 – 500
Anticonvulsivantes	Pregabalina (µg/mL)	<u>160.00>55.00</u> (23); 160.00>142.10 (15); 2.485 min.	Fenobarbital-d5	0,5 – 20
	Gabapentina (µg/mL)	<u>172.10>154.20</u> (16); 172.10>95.15 (23); 2.972 min.	Fenobarbital-d5	0,5 – 20
	Lamotrigina (µg/mL)	<u>256.00>211.00</u> (27); 256.00>144.95 (39); 4.344 min.	Topiramato-d12	0,5 – 20
	Primidona (µg/mL)	<u>219.30>91.05</u> (27); 219.30>162.20 (14); 4.544 min.	Topiramato-d12	0,5 – 20
	Fenobarbital (µg/mL)	<u>231.20>42.00</u> (+23); 231.20>188.00 (+10); 5.322 min.	Fenobarbital-d5	2,5 – 50
	Topiramato (µg/mL)	<u>338.20>78.00</u> (+38); 338.20>95.90 (+21); 5.635 min.	Topiramato-d12	0,5 – 20
	Fenitoína (µg/mL)	<u>251.20>102.00</u> (+22); 251.20>208.00 (+16); 6.372 min.	Fenobarbital-d5	2,5 – 50
	Carbamazepina (µg/mL)	<u>238.20>195.25</u> (10); 238.20>194.10 (23); 6.866 min.	Fenobarbital-d5	0,5 – 50

*transições quantificadoras: sublinhadas.

3.4.1.12. Dosagem de SPA (fármacos e drogas de abuso) em matriz queratínica (cabelo) por CL-EM/EM.

a) Preparo de amostra: Inicialmente, as amostras queratínicas foram submetidas a procedimento de descontaminação com solventes orgânicos (3 mL de diclorometano e 3 mL de metanol, com agitação por três minutos de cada solvente) duas vezes, onde posteriormente os mesmos foram evaporados sob fluxo de nitrogênio a 40 °C. O frasco contendo o lavado de descontaminação seco foi reservado para eventuais dúvidas a respeito de uma contaminação externa. Em seguida, com os cabelos secos, as amostras foram esticadas, medidas com auxílio de régua (escala milimétrica) e fracionadas com cortador circular de 45mm em até o máximo de 5 fragmentos de 1,5 cm cada, sempre identificando os fragmentos de “A” até “E”, sendo o fragmento “A” referente à fração proximal ao couro cabeludo e a fração “E” à fração distal em relação ao couro cabeludo. Sequencialmente, 20 mg de cada fragmento foram pesados em tubo de plástico cônico com tampa contendo seis esferas de aço (diâmetro = 2,8 mm) e pulverizados mecanicamente usando homogeneizador *BeadBlaster™ 24* (*Benchmark Scientific, Sayreville, EUA*), nas seguintes condições: 5 ciclos de 40 segundos com 7 m/s de velocidade e intervalo de 120 segundos. Após a pulverização, foram, então, adicionados 380 µL de metanol e 20 µL da solução PI composta por cocaína-d3, benzoilecgonina-d8, ecgonina metil éster-d3, codeína-d3, fentanil-d5, morfina-d3, anfetamina-d5, metanfetamina-d5, MDMA-d5, LSD-d3, clonazepam-d4, alprazolam-d5, nortriptilina-d3, amitriptilina-d3, doxepina-d3, citalopram-d6, paroxetina-d6, duloxetina-d3, risperidona-d4, bupropiona-d9, diazepam-d5 e THC-d3 a 500 ng/mL; e fenobarbital-d5 e topiramato-d12 a 20 µg/mL. As amostras foram submetidas à agitação por 10 segundos e centrifugação à 14.700 g por 2 min, seguido de incubação a 45 °C por 2 horas em banho ultrassônico. Após a incubação, a mistura foi novamente submetida à agitação por 10 segundos e centrifugação à 14.700 g por 5 min. Após a centrifugação, 250 µL do sobrenadante foram transferidos para tubo cônico de polipropileno com capacidade de 1,5 mL e evaporado até a secura sob fluxo de nitrogênio a 40 °C. O resíduo final foi reconstituído com 50 µL da solução composta por fase móvel aquosa (A):metanol (70:30, v/v), transferido para uma microplaca de 96 poços. Por fim, 5 µL da solução extratora foram injetados no sistema CL-EM/EM.

b) Análise por CL-EM/EM: O equipamento utilizado e as condições analíticas do método para dosagem de SPA em cabelo seguiram o mesmo protocolo apresentado no item 3.4.1.11. Para o presente método foi realizada curva de calibração com oito calibradores com amplo intervalo dinâmico. O fator de ponderação aplicado foi de $1/x^2$. Como controle interno de qualidade do método, três controles CQ (alto, médio e baixo) foram processados juntamente com a curva de calibração. Os valores dos controles de qualidade foram: CQ baixo (valor de 3 vezes o LQ); CQ médio (média do CQ baixo e alto); CQ alto (entre 80-90% da concentração da curva de calibração). Todos os calibradores e controles foram preparados no momento da execução das análises através da adição da solução metanólica calibrador/controle (armazenados em freezer com temperatura de - 20° C) em amostras de cabelo de indivíduos não expostos as substâncias monitoradas pelo método. Os parâmetros do EM otimizados, tempo de retenção, PI utilizado e linearidade para dosagem de SPA em cabelo por CL-EM/EM podem ser vistos na Tabela 9.

c) Critério de positividade: O critério de identificação utilizado segue os mesmos critérios apresentados no item 3.4.1.11. “c”.

d) Critério de quantificação: O critério de identificação utilizado segue os mesmos critérios apresentados no item 3.4.1.11. “d”. Amostras com resultados superiores ao limite superior de quantificação seguiram o seguinte procedimento: 25 µL do extrato metanólico remanescente do tubo de extração foi transferido para uma microplaca de 96 poços, previamente preenchida com 225 µL da solução composta por fase móvel aquosa (A):metanol (70:30, v/v). E então, 1 µL foi injetado no sistema CL-MS/MS e processado com uma nova curva de calibração com intervalo dinâmico superior em 10 vezes a curva de calibração inicial utilizada.

Tabela 9 – Parâmetros do EM otimizados, tempo de retenção, PI utilizado e linearidade para dosagem de SPA em cabelo por CL-EM/EM.

Classe	Substância	MRM (m/z) /EC (V -) / T.R. (min)	PI	LD/LQ (pg/mg)	Linearidade (pg/mg)
Canabinoides	Delta 9-THC	315.00>193.00 (23); 315.00> 123.00 (33); 8.965 min.	THC-d3	1/1	1 – 500
	Cocaína	304.00>182.00 (20); 304.00>82.05 (31); 5.191 min.	Cocaína-d3	1,0 / 5,0	5 – 1000
Cocaína	AEME (<i>crack</i>)	182.00>91.20 (26); 182.00>118,15 (15); 2.491 min.	Ecgonina metil éster-d3	1,0 / 5,0	5 – 1000
	Cocaetilen	318.00>196.15 (22); 318.00>82.15 (35); 5.670 min.	Cocaína-d3	1,0 / 5,0	5 – 1000
	Benzoilecgonina	290.10>168.10 (17); 290.10>105.00 (28); 4.846 min.	Benzoilecgonina-d8	1,0 / 5,0	5 – 1000
	Ecgonina metil éster	200.10>182.20 (17); 200.10>82.15 (26); 1.123 min.	Ecgonina metil éster-d3	1,0 / 5,0	5 – 1000
	Norcocaína	290.10>168.10 (17); 290.10>105.00 (28); 5.311 min.	Benzoilecgonina-d8	1,0 / 5,0	5 – 1000
	Morfina	286.20>152.10 (55); 286.20>201.0 (27); 2.472 min.	Morfina-d3	1,0 / 5,0	5 – 1000
Opioides e Opiáceos	Codeína	300.20>165.10 (35); 300.20>215.00 (35); 3.594 min.	Codeína-d3	1,0 / 5,0	5 – 1000
	Oxicodona	316.10>298.00 (20); 316.10>241.00 (29); 3.816 min.	Codeína-d3	1,0 / 5,0	5 – 1000
	Hidrocodona	300.10>199.00 (31); 300.10>171.00 (39); 3.920 min.	Codeína-d3	1,0 / 5,0	5 – 1000
	N-desmetil-cis-tramadol	250.20>44.00 (13); 250.20> 232.10 (9); 4.878 min.	Fentanil-d5	1,0 / 5,0	5 – 1000
	Tramadol	264.00>58.1 (17); 264.00>42.00 (55); 4.746 min.	Fentanil-d5	1,0 / 5,0	5 – 1000
	6-MAM	328.10>165.20 (39); 328.10>211.20 (27); 3.660 min.	Morfina-d3	1,0 / 5,0	5 – 1000
	Heroína	370.20>328.00 (14); 370.20>191.00 (19); 5.029 min.	Morfina-d3	1,0 / 5,0	5 – 1000
	Meperidina	248.20>220.10 (22); 248.20>174.10 (20); 5.028 min.	Morfina-d3	1,0 / 5,0	5 – 1000
	Alfentanil	417.30>268.00 (20); 417.30>197.00 (27); 6.099 min.	Fentanil-d5	0,5 / 1,0	1 – 500
	Remifentanil	377.30>113.00 (29); 377.30>228.00 (21); 5.173 min.	Fentanil-d5	0,5 / 1,0	1 – 500
	Norfentanil	233.00>84.15 (20); 233.00>150.05 (17); 4.540 min.	Fentanil-d5	0,5 / 1,0	1 – 500
	Fentanil	337.30>105.15 (42); 337.30>188.10 (25); 6.208 min.	Fentanil-d5	0,5 / 1,0	1 – 500
	Sufentanil	387.20>238.10 (21); 387.20>111.00 (39); 6.691 min.	Fentanil-d5	0,5 / 1,0	1 – 500
	Metadona	311.20>266.00 (15); 311.20>105.00 (28); 7.183 min.	Fentanil-d5	1,0 / 5,0	5 – 1000
	Norbuprenorfina	414.20>101.10 (39); 414.20>187.10 (40); 5.538 min.	Fentanil-d5	0,5 / 1,0	1 – 500
	Buprenorfina	468.30>55.00 (54); 468.30>396.00 (40); 6.254 min.	Fentanil-d5	0,5 / 1,0	1 – 500
Anfetamínicos	Efedrina	166.30>148.25 (15); 166.30>133.20 (22); 2.685 min.	Anfetamina-d5	1,0 / 5,0	5 – 1000
	Anfetamina	136.10>91.00 (17); 136.10>119.10 (14); 2.972 min.	Anfetamina-d5	1,0 / 5,0	5 – 1000
	Metanfetamina	150.10>91.00 (22); 150.10>119.00 (15); 3.407 min.	Metanfetamina-d5	1,0 / 5,0	5 – 1000
	Dietilpropiona	206.10>105.00 (22); 206.10>100.00 (23); 4.052 min.	Metanfetamina-d5	1,0 / 5,0	5 – 1000
	Fenproporex	189.15>91.00 (22); 189.15>118.90 (12); 3.461 min.	Metanfetamina-d5	1,0 / 5,0	5 – 1000
	Fentermina	150.10>91.00 (20); 150.10>65.00 (41); 3.596 min.	Metanfetamina-d5	1,0 / 5,0	5 – 1000
	Metilfenidato	234.00>84.15 (19); 234.00>56.15 (48); 4.908 min.	MDMA-d5	1,0 / 5,0	5 – 1000
	Sibutramina	280.30>125.10 (24); 280.30>139.10 (14); 6.792 min.	Fentanil-d5	1,0 / 5,0	5 – 1000
Drogas Sintéticas	Norcetamina (ng/mg)	224.20>125.10 (30); 224.20>207.10 (20); 4.533 min.	MDMA-d5	0,05 / 0,05	0,05 – 15
	Cetamina (ng/mg)	238.10>125.10 (32); 238.10>220.10 (23); 4.868 min.	MDMA-d5	0,05 / 0,05	0,05 – 15
	DMT	189.10>58.10 (13); 189.10>144.10 (17); 3.370 min.	LSD-d3	0,5 / 1,0	1 – 500
	LSD	324.10>223.10 (25); 324.10> 207.05 (44); 5.592 min.	LSD-d3	0,5 / 1,0	1 – 500
	MDA	180.00>163.10 (13); 180.00>133.00 (20); 3.449 min.	MDMA-d5	1,0 / 5,0	5 – 1000
	MDMA	194.10>163.00 (14); 194.10>105.00 (25); 3.825 min.	MDMA-d5	1,0 / 5,0	5 – 1000

Drogas Sintéticas	MDEA	208.10>163.20 (14); 208.10>105.20 (26); 4.235 min.	MDMA-d5	1,0 / 5,0	5 – 1000
	7-Aminoclonazepam	286.00>222.15 (26); 286.00>250.25 (22); 5.246 min.	Clonazepam-d4	1,0 / 5,0	5 – 1000
Benzodiazepínicos	Clonazepam	316.00>270.00 (26); 316.00>214.10 (40); 7.167 min.	Clonazepam-d4	1,0 / 5,0	5 – 1000
	7-Aminoflunitrazepam	284.00>135.05 (28); 284.00>227.10 (25); 5.954 min.	Clonazepam-d4	1,0 / 5,0	5 – 1000
	Flunitrazepam	314.10>268.00 (25); 314.10>239.20 (34); 7.795 min.	Clonazepam-d4	1,0 / 5,0	5 – 1000
	Nitrazepam	282.20>236.20 (25); 282.20>180.20 (41); 7.157 min.	Clonazepam-d4	10 / 10	10 – 1000
	Bromazepam	318.00>182.10 (33); 318.00>209.00 (28); 6.847 min.	Clonazepam-d4	10 / 10	10 – 1000
	Oxazepam	287.00>241.00 (22); 287.00>104.10 (35); 7.108 min.	Diazepam-d5	1,0 / 5,0	5 – 1000
	Nordiazepam	271.10>140.10 (28); 271.10>165.10 (28); 7.539 min.	Diazepam-d5	1,0 / 5,0	5 – 1000
	Temazepam	301.10>255.10 (21); 301.10>177.00 (38); 7.868 min.	Diazepam-d5	1,0 / 5,0	5 – 1000
	Diazepam	284.90>193.05 (30); 284.90>154.00 (25); 8.247 min.	Diazepam-d5	1,0 / 5,0	5 – 1000
	Clobazam	301.00>259.00 (23); 301.00>224.00 (32); 7.683 min.	Alprazolam-d5	1,0 / 5,0	5 – 1000
	Alprazolam	309.10>281.00 (26); 309.10>205.00 (41); 7.960 min.	Alprazolam-d5	1,0 / 5,0	5 – 1000
	Flurazepam	387.90>315.00 (23); 387.90>317.00 (19); 6.340 min.	Alprazolam-d5	1,0 / 5,0	5 – 1000
	Clordiazepoxido	300.00>282.00 (24); 300.00>227.05 (23); 6.474 min.	Alprazolam-d5	1,0 / 5,0	5 – 1000
	Midazolam	325.80>291.00 (30); 325.80>243.95 (26); 6.650 min.	Diazepam-d5	1,0 / 5,0	5 – 1000
	Lorazepam	321.00>275.00 (23); 321.00>229.00 (29); 6.996 min.	Diazepam-d5	1,0 / 5,0	5 – 1000
Sedativos não benzodiazepínicos	Zopiclona	389.00>245.00 (20); 389.00>217.00 (35); 5.193 min.	Clonazepam-d4	1,0 / 5,0	5 – 1000
	Zolpidem	308.10>235.15 (36); 308.10>263.15 (26); 5.958 min.	Clonazepam-d4	1,0 / 5,0	5 – 1000
Antidepressivos	Nortriptilina	264.10>233.10 (14); 264.10>91.10 (24); 6.780 min.	Nortriptilina-d3	1,0 / 5,0	5 – 1000
	Amitriptilina	278.15>233.15 (18); 278.15>191.05 (27); 6.869 min.	Amitriptilina-d3	1,0 / 5,0	5 – 1000
	Clomipramina	315.10>86.05 (21); 315.10>58.05 (37); 7.191 min.	Amitriptilina-d3	1,0 / 5,0	5 – 1000
	Desipramina	267.10>72.10 (18); 267.10>208.10 (22); 6.669 min.	Nortriptilina-d3	1,0 / 5,0	5 – 1000
	Imipramina	281.10>86.00 (18); 281.10>58.00 (36); 6.720 min.	Nortriptilina-d3	1,0 / 5,0	5 – 1000
	Trimipramina	295.40>100.15 (21); 295.40>58.00 (39); 6.947 min.	Amitriptilina-d3	1,0 / 5,0	5 – 1000
	Doxepina	280.10>107.05 (22); 280.10>220.05 (27); 6.163 min.	Doxepina-d3	1,0 / 5,0	5 – 1000
	Mirtazapina	266.15>195.10 (26); 266.15>209.05 (21); 5.540 min.	Citalopram-d6	1,0 / 5,0	5 – 1000
	Norfluoxetina	296.30>134.20 (7); 296.30>30.10 (14); 6.247 min.	Doxepina-d3	2,5 / 5,0	5 – 1000
	Fluoxetina	310.10>44.1 (13); 310.10>148.10 (8); 6.255 min.	Doxepina-d3	1,0 / 5,0	5 – 1000
	Paroxetina	330.10>70.1 (33); 330.10>192.10 (20); 6.693 min.	Paroxetina-d6	1,0 / 5,0	5 – 1000
	Norsertalina	274.90>158.95 (23); 274.90>88.95 (70); 7.107 min.	Amitriptilina-d3	1,0 / 5,0	5 – 1000
	Sertralina	306.00>159.00 (27); 306.00>275.00 (12); 7.196 min.	Amitriptilina-d3	1,0 / 5,0	5 – 1000
	Desmetilcitalopram	311.00>109.15 (25); 311.00>262.15 (18); 5.900 min.	Citalopram-d6	1,0 / 5,0	5 – 1000
	Citalopram	325.20>109.10 (27); 325.20>262.10 (19); 5.950 min.	Citalopram-d6	1,0 / 5,0	5 – 1000
	Duloxetina	298.10>44.05 (17); 298.10>154.10 (9); 6.742 min.	Duloxetina-d3	1,0 / 5,0	5 – 1000
	Desmetilvenlafaxina	264.10>58.10 (22); 264.10>246.20 (13); 4.097 min.	Cocaína-d3	1,0 / 5,0	5 – 1000
	Venlafaxina	278.00>58.10 (22); 278.00>260.15 (11); 5.418 min.	Cocaína-d3	1,0 / 5,0	5 – 1000
	Hidroxibupropiona	256.05>238.05 (18); 256.05>167.00 (20); 4.637 min.	Bupropiona-d9	1,0 / 5,0	5 – 1000
	Bupropiona	240.10>184.05 (18); 240.10>166.05 (25); 5.093 min.	Bupropiona-d9	1,0 / 5,0	5 – 1000
	mCPP	197.00>118.15 (34); 197.00>119.15 (25); 4.514 min.	MDMA-d5	1,0 / 5,0	5 – 1000
	Trazodona	372.20>176.00 (25); 372.20>148.00 (39); 6.148 min.	Fentanil-d5	1,0 / 5,0	5 – 1000
Antipsicóticos	Haloperidol	375.90>123.05 (41); 375.90>165.05 (25); 6.169 min.	Risperidona-d4	5,0 / 5,0	5 – 1000
	Clorpromazina	319.10>86.10 (21); 319.10>58.15 (38); 7.171 min.	Risperidona-d4	1,0 / 5,0	5 – 1000

Antipsicóticos	Levomepromazina	<u>329.10>100.10</u> (22); 329.10>58.15 (40); 7.091 min.	Risperidona-d4	1,0 / 5,0	5 – 1000
	Clozapina	<u>326.90>270.20</u> (24); 326.90>192.20 (47); 5.773 min.	Risperidona-d4	1,0 / 5,0	5 – 1000
	Quetiapina	<u>384.00>253.35</u> (22); 384.00>221.40 (35); 6.499 min.	Risperidona-d4	1,0 / 5,0	5 – 1000
	Risperidona	<u>411.00>191.25</u> (29); 411.00>110.15 (50); 6.200 min.	Risperidona-d4	1,0 / 5,0	5 – 1000
	Olanzapina	<u>313.00>256.15</u> (24); 313.00>198.05 (41); 3.356 min.	MDMA-d5	1,0 / 5,0	5 – 1000
	Ziprasidona	<u>413.30>194.05</u> (30); 413.30>159.20 (44); 6.548 min.	Risperidona-d4	1,0 / 5,0	5 – 1000
Anticonvulsivantes	Pregabalina (ng/mg)	<u>160.00>55.00</u> (23); 160.00>142.10 (15); 2.485 min.	Fenobarbital-d5	0,25 / 0,25	0,25 – 50
	Gabapentina (ng/mg)	<u>172.10>154.20</u> (16); 172.10>95.15 (23); 2.972 min.	Fenobarbital-d5	0,25 / 0,25	0,25 – 50
	Lamotrigina (ng/mg)	<u>256.00>211.00</u> (27); 256.00>144.95 (39); 4.344 min.	Topiramato-d12	0,1 / 0,25	0,25 – 50
	Primidona (ng/mg)	<u>219.30>91.05</u> (27); 219.30>162.20 (14); 4.544 min.	Topiramato-d12	0,1 / 0,25	0,25 – 50
	Fenobarbital (ng/mg)	<u>231.20>42.00</u> (+23); 231.20>188.00 (+10); 5.322 min.	Fenobarbital-d5	0,5 / 0,5	0,5 – 50
	Topiramato (ng/mg)	<u>338.20>78.00</u> (+38); 338.20>95.90 (+21); 5.635 min.	Topiramato-d12	0,1 / 0,1	0,1 – 20
	Fenitoína (ng/mg)	<u>251.20>102.00</u> (+22); 251.20>208.00 (+16); 6.372 min.	Fenobarbital-d5	0,5 / 0,5	0,5 – 50
	Carbamazepina (ng/mg)	<u>238.20>195.25</u> (10); 238.20>194.10 (23); 6.866 min.	Fenobarbital-d5	0,25 / 0,5	0,5 – 50

*transições quantificadoras: sublinhadas.

3.5. Análise de dados (estatística)

Após a aplicação de todos os métodos analíticos durante o decorrer do ano de 2017/2018, os resultados das análises toxicológicas em matrizes múltiplas e os dados descritivos dos pacientes atendidos em UER em decorrência de lesões secundárias a TS foram agrupados em planilhas (Excel[®]) e submetidos à análise estatística com linguagem de programação *Python* feita por biblioteca *matplotlib*. Os resultados das análises foram expressos através de gráficos, tabelas e figuras.

Os dados sociodemográficos obtidos durante o atendimento de emergência e entrevista psiquiátrica foram agrupados e correlacionados reciprocamente com os resultados das análises toxicológicas em diferentes matrizes biológicas. Para este projeto foram utilizados os seguintes dados: sexo, idade, tentativa de suicídio anterior, método da TS utilizado e, diagnóstico de ordem psiquiátrica durante o atendimento na UER.

A utilização de dados referentes à faixa etária foi baseada nos ciclos de vida de uma pessoa, os quais compreendem o seguinte agrupamento: adolescente de 10 a 19 anos; adulto I de 20 a 39 anos; adulto II de 40 a 59 anos e idoso a partir de 60 anos.

Referente ao diagnóstico de transtornos mentais, em decorrência da grande quantidade de possibilidades diagnósticas para a correlação com os dados analíticos foram classificados os pacientes com “depressão” aqueles que apresentaram qualquer uma das classificações diagnósticas (durante atendimento na UER) a seguir: episódio depressivo, episódio depressivo moderado, episódio depressivo grave, episódio depressivo grave sem sintomas psicóticos, episódio depressivo grave com sintomas psicóticos ou transtorno depressivo recorrente. Paciente com múltiplos diagnósticos de transtornos mentais como, por exemplo, paciente diagnosticado com episódio depressivo grave sem sintomas psicóticos e transtornos mentais e comportamentais em virtude do uso de múltiplas drogas o caso foi incluído na somatória de pacientes com “depressão”.

A justificativa para análise de dados analíticos com a correlação de pacientes com depressão está ligada à alta prevalência de pacientes diagnosticados com essa patologia e que resultam em casos de tentativa de suicídio e até mesmo

cometimento de suicídio. Segundo o Ministério da Saúde, em 2019, cerca de 96,8% dos casos de suicídio estavam relacionados a transtornos mentais, em primeiro lugar, eram pacientes diagnosticados com depressão (75). Durante revisão sistemática publicada em 2002, Bertolote e Fleischmann mostraram que 98% das pessoas que cometeram suicídio tinham um distúrbio mental diagnosticável e que especificamente a depressão foi o diagnóstico mais frequente (76,77).

Outra meta proposta que justifica a seleção de pacientes diagnosticados com depressão, é o monitoramento plasmático dos níveis de antidepressivos e outros fármacos psicoativos desses pacientes no momento da admissão na UER, com a finalidade de detectar a prevalência de níveis subterapêutico, terapêutico e tóxico baseado em um guia de revisão com mais de 1100 fármacos, drogas e xenobióticos (78). Em amostras de cabelo, de maneira geral, foi monitorado o perfil de exposição a antidepressivos e demais SPA ao longo de até 7,5 meses anteriores à TS que levaram esses pacientes a atendimento na UER Unicamp.

Além de quadros de depressão, a dependência química de álcool, drogas de abuso e outras substâncias psicoativas, também se apresentam como um fator de risco associado ao comportamento suicida. Essa situação de risco é agravada quando mais de uma dessas condições combinam-se (76,77). Ao exposto, os dados do questionário sociodemográfico que abordam os pacientes em relação ao uso de diferentes SPA foram utilizados para analisar e elaborar matrizes percentuais de correspondência entre as respostas apresentadas ao quesito *“Você fez uso de alguma SPA até três dias antes da entrada no UER? Qual?”* e os resultados analíticos contemplando a detecção de álcool etílico, maconha, cocaína, crack e drogas sintéticas nas matrizes urina, sangue e cabelo.

As análises toxicológicas foram agrupadas por matrizes e analisadas por classe de SPA e de forma individual objetivando fornecer informações fidedignas das SPA mais prevalentes nesse grupo estudado. Visando o monitoramento do perfil de exposição aguda e crônica de SPA em diferentes matrizes de pacientes atendidos em decorrência de TS, principalmente em amostras de cabelo, para o presente trabalho não foram utilizados os parâmetros de corte (*cutoff*) determinados por entidades científicas que deliberam sobre análises de SPA nas respectivas matrizes. Diante disso, conforme já apresentado, os critérios de identificação e quantificação utilizados remetem aos respectivos LD e LQ apresentados. Os critérios de

classificação para concentração plasmática de SPA assim como os LD/LQ dos métodos são apresentados na Tabela 10.

Tabela 10 – Lista de substâncias psicoativas quantificadas em plasma/sangue dos pacientes atendidos em decorrência de tentativa de suicídio com as respectivas técnicas analíticas empregadas, seus LD, LQ, e o critério utilizado para interpretação dos resultados (78).

Classe	SPA	Técnica	LD / LQ (ng/mL)	Interpretação (ng/mL) (78)
Cocaína	Cocaína	CL-EW/EM	0,5 / 1,0	Sem efeito: < 50 Psicoativo: 50-300 Tóxico: > 300
	AEME (<i>crack</i>)	CL-EW/EM	0,5 / 1,0	n.a.
	Cocaetileno	CL-EW/EM	0,5 / 1,0	n.d.
	Benzoilecgonina	CL-EW/EM	0,5 / 1,0	Sem efeito: < 100 Psicoativo: 100-900 Tóxico: > 900
	Ecgonina metil éster	CL-EW/EM	0,5 / 1,0	n.a.
	Norcocaína	CL-EW/EM	0,5 / 1,0	n.d.
Canabinoides	Delta-9-THC	CG-EW/EM	0,25 / 0,25	Sem efeito: < 2 Psicoativo: 2-50
	Hidroxi-THC	CG-EW/EM	0,25 / 0,25	n.a.
	Carboxi-THC	CG-EW/EM	0,25 / 0,25	n.a.
Álcool e Inalantes	Etanol (g/L)	HS-CG-DIC	0,05 / 0,1	Sem efeito: < 0,1 Psicoativo: 0,1-0,9 Tóxico: > 1
	Acetato de Etila (mg/L)	HS-CG-DIC	10 / 10	n.d.
	Clorofórmio (mg/L)	HS-CG-DIC	10 / 10	Sem efeito: < 20 Psicoativo: 20-50 Tóxico: > 70
	Diclorometano (mg/L)	HS-CG-DIC	10 / 10	Sem efeito: < 20 Psicoativo: 20-50 Tóxico: > 70
	Tricloroetileno (mg/L)	HS-CG-DIC	10 / 10	Tóxico: > 10
	Tolueno (mg/L)	HS-CG-DIC	10 / 10	Tóxico: > 10
Opioides e Opiáceos	Morfina	CL-EW/EM	0,5 / 1,0	Terapêutico: 10-100 Subterapêutico: < 10 Tóxico: > 100
	Codeína	CL-EW/EM	0,5 / 1,0	Terapêutico: 30-250 Subterapêutico: < 30 Tóxico: > 500
	Oxicodona	CL-EW/EM	0,5 / 1,0	Terapêutico: 10-100 Subterapêutico: < 10 Tóxico: > 100
	Hidrocodona	CL-EW/EM	0,5 / 1,0	Terapêutico: 10-100 Subterapêutico: < 10

Opioides e Opiáceos	Hidrocodona			Tóxico: > 100
	N-desmetil-cis-tramadol	CL-EWEM	1,0 / 5,0	n.a.
	Tramadol	CL-EWEM	1,0 / 5,0	Terapêutico: 100-1000 Subterapêutico: < 100 Tóxico: > 1000
	6-MAM	CL-EWEM	0,5 / 1,0	Sem efeito: < 15 Psicoativo: 15-200
	Heroína	CL-EWEM	0,5 / 1,0	Tóxico: 100-1000
	Meperidina	CL-EWEM	0,5 / 1,0	Terapêutico: 100-800 Subterapêutico: < 100 Tóxico: > 1000
	Alfentanil	CL-EWEM	0,5 / 1,0	Terapêutico: 30-90 Subterapêutico: <30 Tóxico: >100
	Remifentanil	CL-EWEM	0,1 / 0,5	Terapêutico: 20
	Norfentanil	CL-EWEM	0,25 / 0,5	n.a.
	Fentanil	CL-EWEM	0,1 / 0,1	Terapêutico: 0,1-3 Tóxico: > 3
	Sufentanil	CL-EWEM	0,1 / 0,5	Terapêutico: 0,5-10 Tóxico: 27
	Metadona	CL-EWEM	0,5 / 1,0	Terapêutico: 50-300 Subterapêutico: < 50 Tóxico: > 300
	Norbuprenorfina	CL-EWEM	0,5 / 1,0	n.a.
	Buprenorfina	CL-EWEM	0,5 / 1,0	Terapêutico: 0,5-5 Subterapêutico: < 0,5 Tóxico: > 10
Anfetamínicos	Efedrina	CL-EWEM	0,5 / 1,0	Terapêutico: 20-200 Subterapêutico: < 20 Tóxico: > 200
	Anfetamina	CL-EWEM	0,5 / 1,0	Terapêutico: 20-100 Subterapêutico: < 20 Tóxico: > 200
	Metanfetamina	CL-EWEM	0,5 / 1,0	Psicoativo: 100 Tóxico: > 200
	Diethylpropion	CL-EWEM	0,5 / 1,0	Terapêutico: 3-200 Subterapêutico: < 3 Tóxico: > 2000
	Fenproporex	CL-EWEM	0,5 / 1,0	Terapêutico: 70-250 Subterapêutico: < 70 Tóxico: > 250
	Fentermina	CL-EWEM	0,5 / 1,0	Terapêutico: 30-100

Anfetamínicos	Fentermina			Subterapêutico: < 30 Tóxico: > 900
	Metilfenidato	CL-EW/EM	0,5 / 1,0	Terapêutico: 10-60 Subterapêutico: < 10 Tóxico: > 100
	Sibutramina	CL-EW/EM	0,5 / 1,0	Terapêutico: 1-10 Subterapêutico: < 1 Tóxico: > 10
Drogas Sintéticas	DMT	CL-EW/EM	0,5 / 0,5	Sem efeito: < 1 Psicoativo: 1-100
	Norcetamina (µg/mL)	CL-EW/EM	0,05 / 0,1	n.a.
	Cetamina (µg/mL)	CL-EW/EM	0,05 / 0,1	Terapêutico: 1-6 Subterapêutico: < 1 Tóxico: > 6
	LSD	CL-EW/EM	0,1 / 0,1	Sem efeito: < 0,5 Psicoativo: 0,5-5
	MDA	CL-EW/EM	0,5 / 1,0	Psicoativo: 400 Tóxico: >1500
	MDMA	CL-EW/EM	0,5 / 1,0	Psicoativo: 100-350 Tóxico: >350
	MDEA	CL-EW/EM	0,5 / 1,0	Psicoativo: 200 Tóxico: >1400
	7-aminoclonazepam	CL-EW/EM	0,5 / 1,0	n.a.
Benzodiazepínicos	Clonazepam	CL-EW/EM	0,5 / 1,0	Terapêutico: 20-70 Subterapêutico: < 20 Tóxico: > 80
	7-aminoflunitrazepam	CL-EW/EM	0,5 / 1,0	n.a.
	Flunitrazepam	CL-EW/EM	0,5 / 1,0	Terapêutico: 5-15 Subterapêutico: < 5 Tóxico: > 50
	Nitrazepam	CL-EW/EM	1,0 / 5,0	Terapêutico: 300-100 Subterapêutico: < 30 Tóxico: > 200
	Bromazepam	CL-EW/EM	1,0 / 5,0	Terapêutico: 50-200 Subterapêutico: < 50 Tóxico: > 300
	Oxazepam	CL-EW/EM	0,5 / 1,0	Terapêutico: 200-1500 Subterapêutico: < 200 Tóxico: > 2000
	Nordiazepam	CL-EW/EM	0,5 / 1,0	Terapêutico: 20-1400 Subterapêutico: < 200 Tóxico: > 1500
	Temazepam	CL-EW/EM	0,5 / 1,0	Terapêutico: 20-900 Subterapêutico: < 20

Benzodiazepínicos	Temazepam			Tóxico: > 1000 Terapêutico: 100-3000 Subterapêutico: < 100
	Diazepam	CL-EW/EM	20 / 40	Tóxico: > 3000 Terapêutico: 30-500 Subterapêutico: < 30
	Clobazam	CL-EW/EM	0,5 / 1,0	Tóxico: > 500 Terapêutico: 5-85 Subterapêutico: < 5
	Alprazolam	CL-EW/EM	0,5 / 1,0	Tóxico: > 85 Terapêutico: 75-165 Subterapêutico: < 75
	Flurazepam	CL-EW/EM	0,5 / 1,0	Tóxico: > 200 Terapêutico: 400-3000 Subterapêutico: < 400
	Clordiazepóxido	CL-EW/EM	20 / 40	Tóxico: > 3500 Terapêutico: 40-999 Subterapêutico: < 40
	Midazolam	CL-EW/EM	5,0 / 10	Tóxico: > 1000 Terapêutico: 20-250 Subterapêutico: < 20
	Lorazepam	CL-EW/EM	2,5 / 5,0	Tóxico: > 300
Sedativos não benzodiazepínicos	Zopiclona	CL-EW/EM	0,5 / 1,0	Terapêutico: 10-90 Subterapêutico: < 10 Tóxico: > 150
	Zolpidem	CL-EW/EM	0,5 / 1,0	Terapêutico: 80-200 Subterapêutico: < 80 Tóxico: > 300
	Prometazina	CL-EW/EM	0,5 / 1,0	Terapêutico: 10-200 Subterapêutico: < 10 Tóxico: > 1000
Antidepressivos	Nortriptilina	CL-EW/EM	0,5 / 1,0	Terapêutico: 80-300 Subterapêutico: < 80 Tóxico: > 300
	Amitriptilina	CL-EW/EM	0,5 / 1,0	Terapêutico: 80-300 Subterapêutico: < 80 Tóxico: > 300
	Clomipramina	CL-EW/EM	0,5 / 1,0	Terapêutico: 230-450 Subterapêutico: < 230 Tóxico: > 450
	Desipramina	CL-EW/EM	0,5 / 1,0	Terapêutico: 50-350 Subterapêutico: < 50 Tóxico: > 350
	Imipramina	CL-EW/EM	0,5 / 1,0	Terapêutico: 50-350

Antidepressivos

Inipramina			Subterapêutico: < 50 Tóxico: > 350
Trimipramina	CL-EW/EM	0,5 / 1,0	Terapêutico: 150-300 Subterapêutico: < 150 Tóxico: > 300
Doxepina	CL-EW/EM	0,5 / 1,0	Terapêutico: 10-200 Subterapêutico: < 100 Tóxico: > 200
Mirtazapina	CL-EW/EM	0,5 / 1,0	Terapêutico: 30-80 Subterapêutico: < 30 Tóxico: > 160
Norfluoxetina	CL-EW/EM	0,5 / 1,0	Terapêutico: 120-500 Subterapêutico: < 120 Tóxico: > 1000
Fluoxetina	CL-EW/EM	0,5 / 1,0	Terapêutico: 120-500 Subterapêutico: < 120 Tóxico: > 1000
Paroxetina	CL-EW/EM	0,5 / 1,0	Terapêutico: 2-65 Subterapêutico: < 2 Tóxico: > 120
Norsertalina	CL-EW/EM	0,5 / 1,0	Terapêutico: 10-290 Subterapêutico: <10 Tóxico: > 290
Sertralina	CL-EW/EM	0,5 / 1,0	Terapêutico: 10-290 Subterapêutico: <10 Tóxico: > 290
Desmetilcitalopram	CL-EW/EM	0,5 / 1,0	n.a.
Citalopram	CL-EW/EM	0,5 / 1,0	Terapêutico: 50-110 Subterapêutico: <50 Tóxico: > 220
Duloxetina	CL-EW/EM	0,5 / 1,0	Terapêutico: 30-120 Subterapêutico: <30 Tóxico: > 240
Desmetilvenlafaxina	CL-EW/EM	0,5 / 1,0	Terapêutico: 100-400 Subterapêutico: <100 Tóxico: > 400
Venlafaxina	CL-EW/EM	0,5 / 1,0	Terapêutico: 100-400 Subterapêutico: <100 Tóxico: > 800
Hidroxibupropiona	CL-EW/EM	5,0 / 10	Terapêutico: 550-1500 Subterapêutico: <550 Tóxico: > 1500
Bupropiona	CL-EW/EM	5,0 / 10	Terapêutico: 550-1500 Subterapêutico: <550

Antidepressivos	Bupropiona mCPP	CL-EW/EM	2,5 / 5,0	Tóxico: > 1500 n.a.
	Trazodona	CL-EW/EM	5,0 / 10	Terapêutico: 700-1000 Subterapêutico: <700 Tóxico: > 1000
	Haloperidol	CL-EW/EM	0,5 / 1,0	Terapêutico: 1-17 Subterapêutico: <1 Tóxico: > 17
Antipsicóticos	Clorpromazina	CL-EW/EM	0,5 / 1,0	Terapêutico: 30-100 Subterapêutico: <30 Tóxico: > 600
	Levomepromazina	CL-EW/EM	0,5 / 1,0	Terapêutico: 5-160 Subterapêutico: <5 Tóxico: > 320
	Clozapina	CL-EW/EM	0,5 / 1,0	Terapêutico: 100-600 Subterapêutico: <100 Tóxico: > 600
	Quetiapina	CL-EW/EM	0,5 / 1,0	Terapêutico: 100-500 Subterapêutico: <100 Tóxico: > 1000
	Risperidona	CL-EW/EM	0,5 / 1,0	Terapêutico: 20-60 Subterapêutico: <20 Tóxico: > 100
	Olanzapina	CL-EW/EM	0,5 / 1,0	Terapêutico: 20-80 Subterapêutico: <20 Tóxico: > 100
	Ziprasidona	CL-EW/EM	0,5 / 1,0	Terapêutico: 1-80 Subterapêutico: <1 Tóxico: > 80
	Pregabalina (µg/mL)	CL-EW/EM	0,25 / 0,5	Terapêutico: 2-9 Subterapêutico: <2 Tóxico: > 10
Anticonvulsivantes	Gabapentina (µg/mL)	CL-EW/EM	0,25 / 0,5	Terapêutico: 0,5-25 Subterapêutico: <0,5 Tóxico: > 25
	Lamotrigina (µg/mL)	CL-EW/EM	0,25 / 0,5	Terapêutico: 1-15 Subterapêutico: <1 Tóxico: > 15
	Primidona (µg/mL)	CL-EW/EM	0,25 / 0,5	Terapêutico: 1-15 Subterapêutico: <1 Tóxico: > 15
	Fenobarbital (µg/mL)	CL-EW/EM	1,0 / 2,5	Terapêutico: 10-40 Subterapêutico: <10 Tóxico: > 40

Anticonvulsivantes	Topiramato (µg/mL)	CL-EM/EM	0,25 / 0,5	Terapêutico: 2-10 Subterapêutico: <2 Tóxico: > 12
	Fenitoína (µg/mL)	CL-EM/EM	1,0 / 2,5	Terapêutico: 10-20 Subterapêutico: <10 Tóxico: > 20
	Carbamazepina (µg/mL)	CL-EM/EM	0,5 / 0,5	Terapêutico: 2-8 Subterapêutico: <2 Tóxico: > 8
	Ácido Valproico (µg/mL)	CG-EM/EM	1,0 / 10,0	Terapêutico: 50-100 Subterapêutico: <50 Tóxico: >120

n.a.: não se aplica

n.d.: não determinado

CL-EM/EM: cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas sequencial

CG-EM/EM: cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas sequencial

HS-CG-DIC: cromatografia gasosa com detecção por ionização de chamas e amostrador *headspace*.

4. RESULTADOS

4.1. Dados Gerais

Durante o período de um ano (2017-2018), 145 pacientes foram atendidos na UER HC Unicamp em decorrência de intoxicações intencionais e lesões secundárias às TS e consentiram em participar deste projeto de pesquisa. O sexo que prevaleceu foi o feminino (66,2 %), a idade média das(os) pacientes foi de 31,6 anos, sendo 13 anos a idade mínima e 81 a idade máxima dos pacientes atendidos. O principal método de TS utilizado foi o autoenvenenamento em 76,5 % dos casos, sendo a intoxicação intencional por medicamentos o meio mais empregado (59,3 %), seguido por trauma feito por instrumento cortante (10,3 %) e enforcamento (7,6 %).

Acerca do diagnóstico de transtornos mentais, 67,6 % dos pacientes apresentavam diagnóstico de “depressão” (considerando os critérios citados no item 3.5), onde 13,1 % do total de pacientes tiveram o diagnóstico mais prevalente que foi de episódio depressivo grave sem sintomas psicóticos, seguido pelo diagnóstico de episódio depressivo em 11,0 % e episódio depressivo em conjunto com transtornos específicos da personalidade em 6,8% do total de pacientes. Em razão da quantidade elevada de diferentes diagnósticos múltiplos impossibilitando, portanto, a descrição nesta seção, os mesmos estão apresentados integralmente no ANEXO 6 desta tese.

Durante entrevista com os pacientes foi questionado se aquele atendimento era referente à primeira tentativa de suicídio cometida. Para 36,6 % dos pacientes que responderam, aquele atendimento era em decorrência da primeira TS, mostrando, portanto, que a maior proporção dos casos era de pacientes que já haviam tentado cometer suicídio em outros momentos.

Em relação ao desfecho dos atendimentos de emergência, 98,6 % dos pacientes tiveram alta hospitalar com encaminhamento para a psiquiatria. Dois pacientes (1,4 %) evoluíram a óbito dentro da UER HC Unicamp. Os dados citados e complementares podem ser visualizados na Tabela 11.

Tabela 11 – Características demográficas e clínicas dos pacientes que tentaram suicídio e foram atendidos na UER HC Unicamp no período de um ano (2017-2018).

Dados gerais	
Total de casos atendidos (N)	145
Sexo (%)	
Feminino	96 (66,2%)
Masculino	49 (33,8%)
Idade	
Idade (média $\pm$ SD (N))	31,61 $\pm$ 12,25 (145)
Idade (mediana (min-máx))	31 (13-81)
Tentativa de suicídio anterior (%)	
Sim	92 (63,4%)
Não	53 (36,6%)
Método da TS utilizado (%)	
Intoxicação por medicamentos	86 (59,3%)
Intoxicação por praguicidas	17 (11,7%)
Intoxicação por drogas de abuso	5 (3,4%)
Intoxicação – outros	3 (2,1%)
Trauma por instrumento cortante	15 (10,3%)
Trauma por precipitação de lugar elevado	5 (3,4%)
Trauma por impacto contra veículo motor	3 (2,1%)
Enforcamento	11 (7,6%)
Diagnóstico de Depressão na UER (%)	
Não	47 (32,4%)
Sim	98 (67, 6%)
Diagnóstico na UER (%)	
Episódio depressivo grave sem sintomas psicóticos	19 (13,1%)
Episódio depressivo	16 (11,0%)
Episódio depressivo / Transtornos específicos da personalidade	10 (6,8%)
Episódio depressivo moderado	7 (4,8%)
Transtorno depressivo recorrente	9 (6,1%)
Transtorno de personalidade com instabilidade emocional	9 (6,1%)
Esquizofrenia	4 (2,7%)
Distúrbios de conduta	4 (2,7%)
Transtornos mentais e comportamentais devido ao uso de canabinoides	2 (1,3%)
Demais diagnósticos (ANEXO 6)	
Óbito (%)	
Não	143 (98,6%)
Sim	2 (1,4%)

Os resultados dos dados sociodemográficos referentes à distribuição de idade de todas as pessoas na base de dados podem ser vistos na Figura 7. A distribuição de idades apresenta uma média de idade de 31,6 anos e um desvio padrão de aproximadamente 12 anos. A distribuição de idade separada por faixas etárias e sexo está disponível na área “B” da Figura 7.

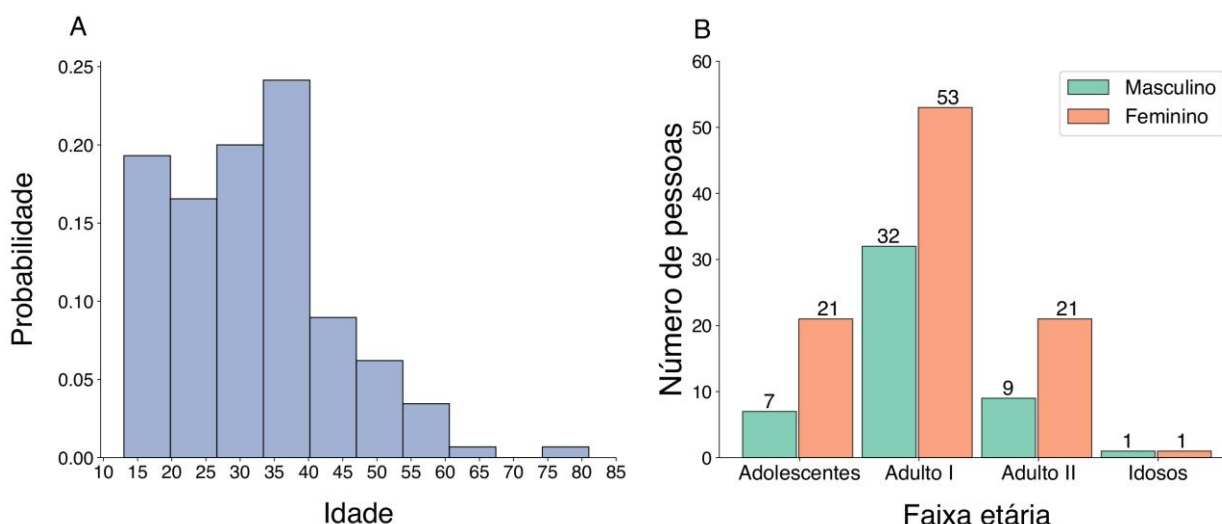


Figura 7 – (A) Distribuição de idade de todas as pessoas na base de dados. (B) Idades separadas por faixas etárias e sexo. Faixa etária: 10 a 19 anos – Adolescente; 20 a 39 anos - Adulto I; 40 a 59 anos - Adulto II; maior de 59 anos-Idoso

Os dados gerais e da entrevista psiquiátrica foram correlacionados reciprocamente. Na Figura 8 é apresentada a porcentagem de pessoas em cada sexo que responderam “sim” para a pergunta: “*Você faz uso regular de alguma SPA nos últimos 12 meses? Qual?*” realizadas durante a entrevista psiquiátrica.

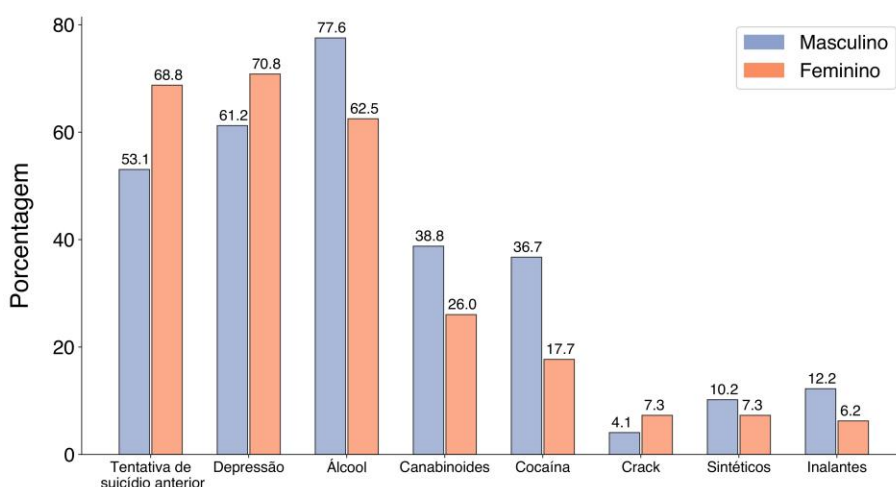


Figura 8 – Porcentagem de pessoas em cada sexo que responderam “sim” para as perguntas realizadas durante a entrevista psiquiátrica.

Outra análise realizada foi a distribuição de idades de acordo com os dados sociodemográficos e as respostas dadas na entrevista psiquiátrica em relação ao consumo de SPA nos últimos doze meses. Os resultados são apresentados na Figura 9.

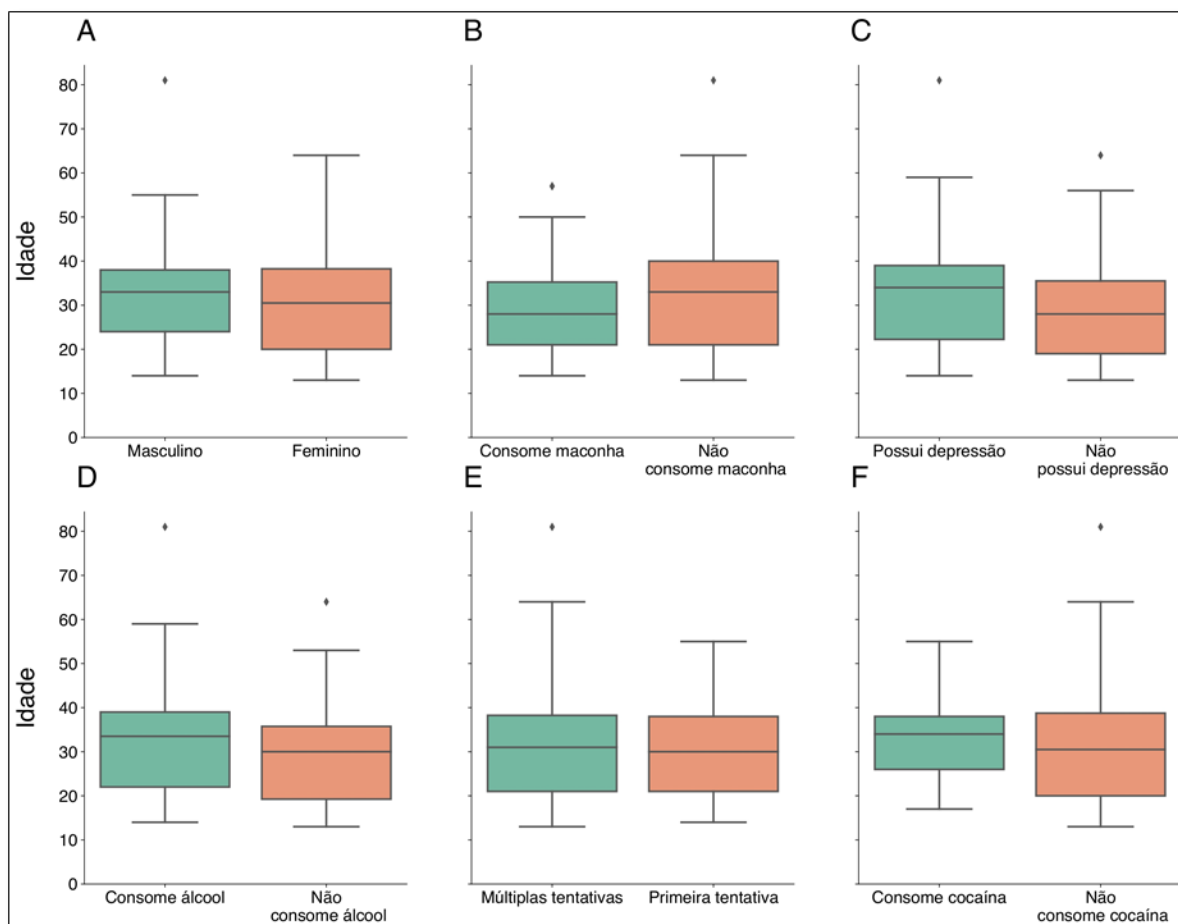


Figura 9 – Distribuição de idade de todas as pessoas na base de dados em relação ao sexo (A); uso regular de maconha (B); diagnóstico de depressão (C); uso regular de álcool etílico (D); quantidade de TS(E); uso regular de cocaína (F).

Na Figura 9 (painel A), é observada a distribuição de idades para pacientes do sexo masculino e feminino. A média dos homens é ligeiramente maior do que das mulheres (32.6 vs 31.1 anos). Em (B), a distribuição de idades de pacientes que responderam 'sim' ou 'não' para o consumo de maconha nos últimos 12 meses é apresentada. A média de idade dos pacientes que dizem consumir maconha é menor (29 vs 32 anos, aproximadamente). Em (C), é mostrada a distribuição de idades de pacientes que possuem ou não depressão. A média dos pacientes que possuem depressão é relativamente maior (aproximadamente 33 vs 29 anos).

No painel (D), é apresentada a distribuição de idades de pacientes que responderam 'sim' ou 'não' para o consumo de álcool nos últimos 12 meses. A média de idade dos pacientes que dizem consumir álcool é maior (32.5 vs 30 anos, aproximadamente). Em referência à distribuição de idades de pacientes que tentaram suicídio uma única vez ou múltiplas vezes (painel E), a média de idade dos pacientes que tentaram suicídio mais de uma vez é ligeiramente maior (32 vs 30 anos, aproximadamente). A distribuição de idades de pacientes que responderam 'sim' ou 'não' para o consumo de cocaína é visto no painel (F) e a média de idade dos pacientes que dizem consumir cocaína é apenas ligeiramente maior (32.3 vs 31.4 anos).

Foi realizado o teste de hipótese de médias iguais (teste *t* de *Student*) para as distribuições de cada painel. Em geral, as médias não diferem muito e os p-valores são grandes. As únicas exceções com p-valores de 0.07 e 0.06 foram, respectivamente, comparando as médias das idades em relação ao consumo de maconha (B) e se o paciente possui ou não depressão (C).

Utilizando os resultados das análises para as SPA álcool, maconha, cocaína, *crack* e drogas sintéticas nas três matrizes biológicas (urina, sangue e cabelo) e correlacionando com as respostas apresentadas ao quesito apresentado aos pacientes: “*Você fez uso de alguma SPA até três dias antes da entrada no UER? Qual?*” foi analisado o nível de concordância entre os achados laboratoriais e as respostas dos pacientes através de matrizes percentuais de correspondência. A matriz é apresentada na Figura 10.

Em relação à sua interpretação, as respostas “sim” (positivo) ou “não” (negativo) para o uso recente das substâncias psicoativas são confrontadas com os resultados, ou seja, sua detecção analítica (resultado positivo) ou não (resultado negativo) das cinco principais classes de drogas de abuso. Observamos, portanto, na presente Figura 10 que a porcentagem de concordância para todas as SPA (com exceção do álcool) em todas as matrizes biológicas foi maior que 80%. O álcool foi a SPA com maior valor de discordância entre os dados de correspondência atingindo valores superiores a 50 %.

A matriz de cabelo foi a que apresentou (ligeiramente) os maiores valores de porcentagem de concordância entre os dados exceto para *crack* e drogas sintéticas.

A análise em urina e sangue tiveram os mesmos valores de concordância para álcool e maconha. O sangue foi a matriz que teve a melhor concordância para o crack.

Matriz	Etanol Resposta		Maconha Resposta		Cocaína Resposta		Crack Resposta		Drogas Sintéticas Resposta	
	Resultado		Resultado		Resultado		Resultado		Resultado	
	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo
Matriz urina	12.5	1.39	12.41	1.38	13.79	2.76	0.0	5.52	0.69	0.0
	55.56	30.56	17.93	68.28	10.34	73.1	6.21	88.28	7.59	91.72
Matriz sangue	12.5	1.39	12.41	1.38	13.79	2.07	0.0	2.76	0.0	0.0
	55.56	30.56	17.93	68.28	10.34	73.79	6.21	91.03	8.28	91.72
Matriz cabelo	16.81	0.88	18.58	3.54	4.42	10.62	1.38	2.07		
	17.7	64.6	5.31	72.57	2.65	82.3	6.9	89.66		

Figura 10 – Matrizes percentuais de correspondência entre o que foi respondido na entrevista psiquiátrica e as respectivas drogas detectadas na urina, sangue e cabelo.

4.2. Urina

A aplicação do protocolo sistemático de análises em amostras de urina resultou na detecção de uma grande quantidade e variedade de classes de SPA e outros xenobióticos, o qual é apresentado na Figura 11.

Tendo em conta as diferentes classes de SPA e outros xenobióticos apresentados na Figura 11, onde foram consideradas apenas as substâncias que foram detectadas em pelo menos quatro pacientes a classe de SPA mais prevalente foi a de benzodiazepínicos, sendo a mesma detectada em urina 165 vezes, seguida pelos antidepressivos (112 x) e antipsicóticos (89 x). Entre os fármacos com ação psicoativa, a classe de anticonvulsivantes foi a menos prevalente entre os achados

laboratoriais em urina com 26 detecções. A classe de analgésicos não opioides e anti-inflamatórios foi a mais prevalente entre aquelas onde não possuem efeitos psicoativos com 88 detecções.

Dentre as drogas de abuso, a principal detectada em urina foi cocaína e metabólitos (incluído o do *crack*), com 61 detecções, seguido pelo etanol e canabinoides que tiveram o mesmo número de identificações (20 x); A classe de drogas sintéticas apesar de ser a que possui o maior número de substâncias monitoradas foi a que teve menor prevalência de detecções em amostras de urina de pacientes atendidos em decorrência de TS com apenas uma detecção.

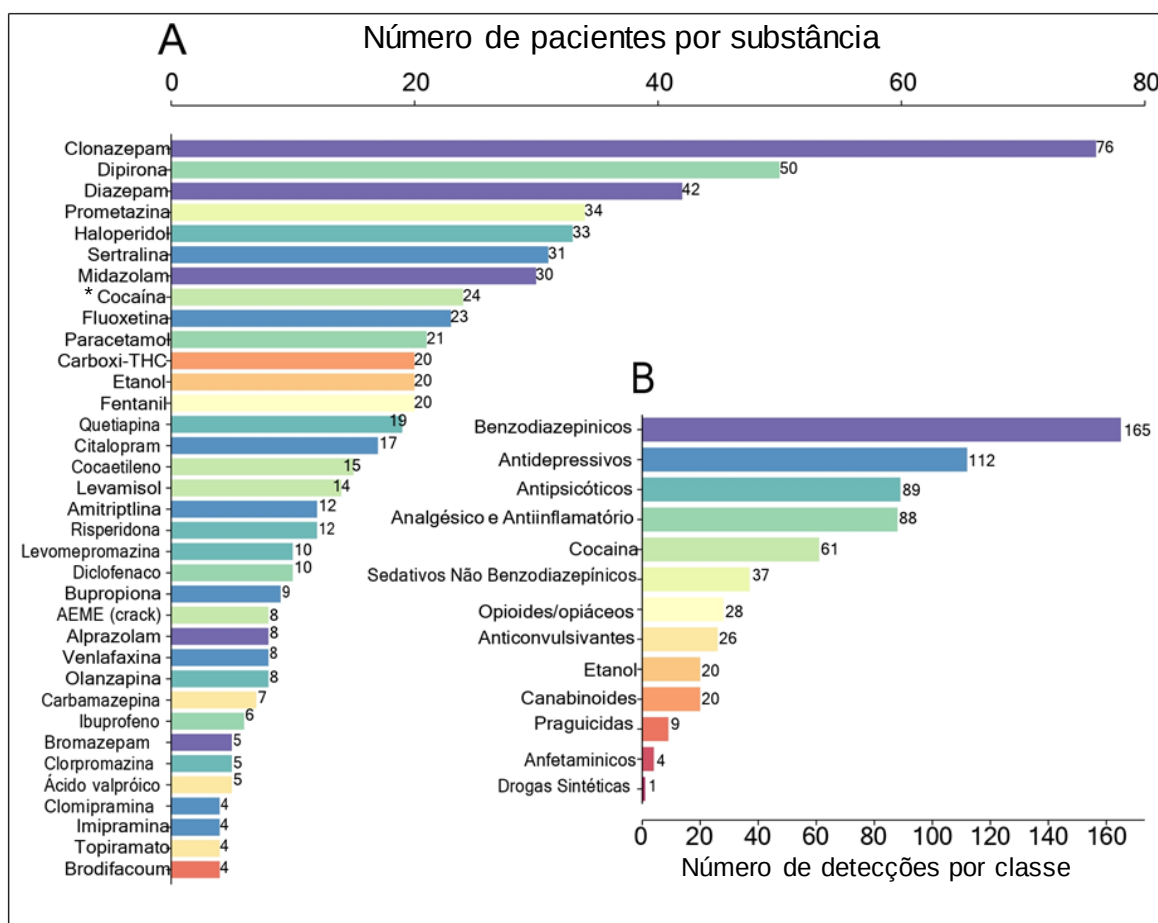


Figura 11 – Número total de substâncias detectadas por pacientes (A) e número de detecções por classe de substâncias detectadas em urina (B). Para uma melhor visualização, consideramos apenas as substâncias que foram detectadas em pelo menos quatro pacientes. As cores das barras são referentes às classes mostradas na Figura B. (*benzoilecgonina metabólito mais prevalente em urina após exposição à cocaína).

Analisando individualmente as substâncias mais prevalentes, a mais detectada em urina no presente trabalho foi o clonazepam, um fármaco psicoativo pertencente à classe dos benzodiazepínicos identificado em 76 pacientes, seguido pela dipirona, um analgésico/antitérmico com 50 detecções e o diazepam, outro benzodiazepínico sendo esse de ação longa e identificado em 42 pacientes.

Substâncias de outras classes foram detectadas em sequência: o anti-histamínico (com ação sedativa) prometazina, o antipsicótico típico haloperidol e o principal antidepressivo identificado foi a sertralina, pertencente à classe dos antidepressivos inibidores seletivos de receptação de serotonina (ISRS).

Entre a classe dos antidepressivos, após a sertralina, os mais prevalentes foram: fluoxetina (9°), citalopram (15°) ambos pertencentes à classe dos antidepressivos ISRS, amitriptilina (18°) um antidepressivo tricíclico, bupropiona (22°) antidepressivo atípico da classe de inibidores da recaptção de noradrenalina-dopamina (IRND), venlafaxina (25°) antidepressivo da classe dos inibidores seletivos da recaptção da serotonina e da noradrenalina (ISRSN), clomipramina (32°) e imipramina (33°) ambos pertencentes à classe dos antidepressivos tricíclicos.

A cocaína/benzoilecgonina foi a substância de abuso mais prevalente nas detecções em urina, sendo a oitava substância mais detectada utilizando os critérios analíticos apresentados. Etanol e carboxi-THC (marcador urinário de exposição a maconha) foram a 11ª e 12ª substâncias mais detectadas em urina em pacientes atendidos na UER HC Unicamp em decorrência de TS

O fentanil, pertencente à classe dos opioides (sintéticos), um fármaco psicoativo podendo também ser utilizado como droga de abuso, teve o mesmo número de detecções em urina que etanol e canabinoides. No entanto, o mesmo tem interpretação específica que será apresentada adiante.

Entre os praguicidas, uma classe de xenobiótico muito utilizado em casos de TS foi a 11ª classe de substâncias com maior número de detecções sendo o Brodifacoum um raticida da classe dos super-warfarínicos, o praguicida mais prevalente. Outros praguicidas como aldicarbe e bromadiolone foram detectados em menor número de pacientes.

Muitas das substâncias monitoradas pelos diferentes métodos analíticos não foram detectadas nas 145 amostras de urina. Mesmo não detectado é relevante citar essas substâncias que foram: diferentes drogas sintéticas que incluem alguns alucinógenos e novas substâncias psicoativas (NSP), opioides como heroína, oxicodona, hidrocodona, derivados do fentanil, antidepressivos da classe dos inibidores da monoamina oxidase, antipsicóticos atípicos como a clozapina, entre outras substâncias monitoradas pelos métodos descritos nos subitens 3.4.1.

As análises toxicológicas em urina evidenciaram outro achado relevante, a detecção múltipla de SPA e xenobióticos em uma mesma amostra de paciente. A média do número de substâncias codetectadas é 4,5 com desvio padrão de 2,4. Vale ressaltar que em urina foram analisadas as substâncias psicoativas e não psicoativas. Por outro lado, a média do número de classes diferentes detectadas é 3,3 e o desvio padrão de 1,4. Em 4% das amostras de urina não foram detectadas nenhuma das substâncias/classes monitoradas pelos métodos descritos. Os dados podem ser vistos, a seguir, na Figura 12.

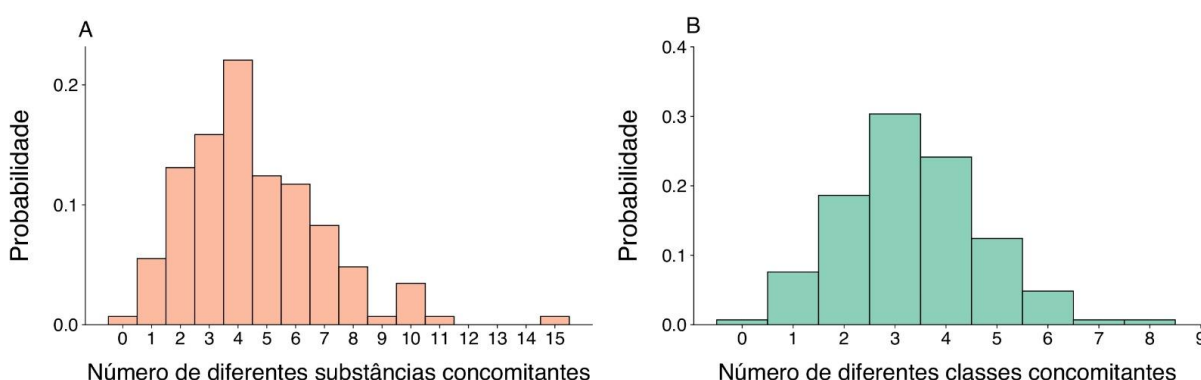


Figura 12 – Distribuição do número de (A) substâncias e (B) classes concomitantes encontradas na urina dos pacientes.

Com a detecção de múltiplas SPA e xenobióticos na mesma amostra biológica, foram analisadas as principais codetecções de classes e por substâncias apresentadas, a seguir, nas Figuras 13 e 14. Cada célula apresenta o número de vezes que duas substâncias foram encontradas juntas na urina. Foram consideradas substâncias detectadas ao menos oito vezes.

A principal ocorrência de codetecção de classes de substâncias foi a de antidepressivos associados com benzodiazepínicos onde foram encontradas em 72 amostras de urina. Sequencialmente, antipsicóticos associados com benzodiazepínicos (54 x), analgésicos/anti-inflamatórios associados com benzodiazepínicos (47 x), antipsicóticos associados com antidepressivos (40 x) entre outras apresentadas acima.

Para as drogas de abuso, cocaína foi detectada em associação com benzodiazepínicos 14 vezes (mesma codetecção para canabinoides e etanol), antipsicóticos (11 x), antidepressivos (9 x) entre outros. As codetecções mais relevantes serão discutidas no item 5.

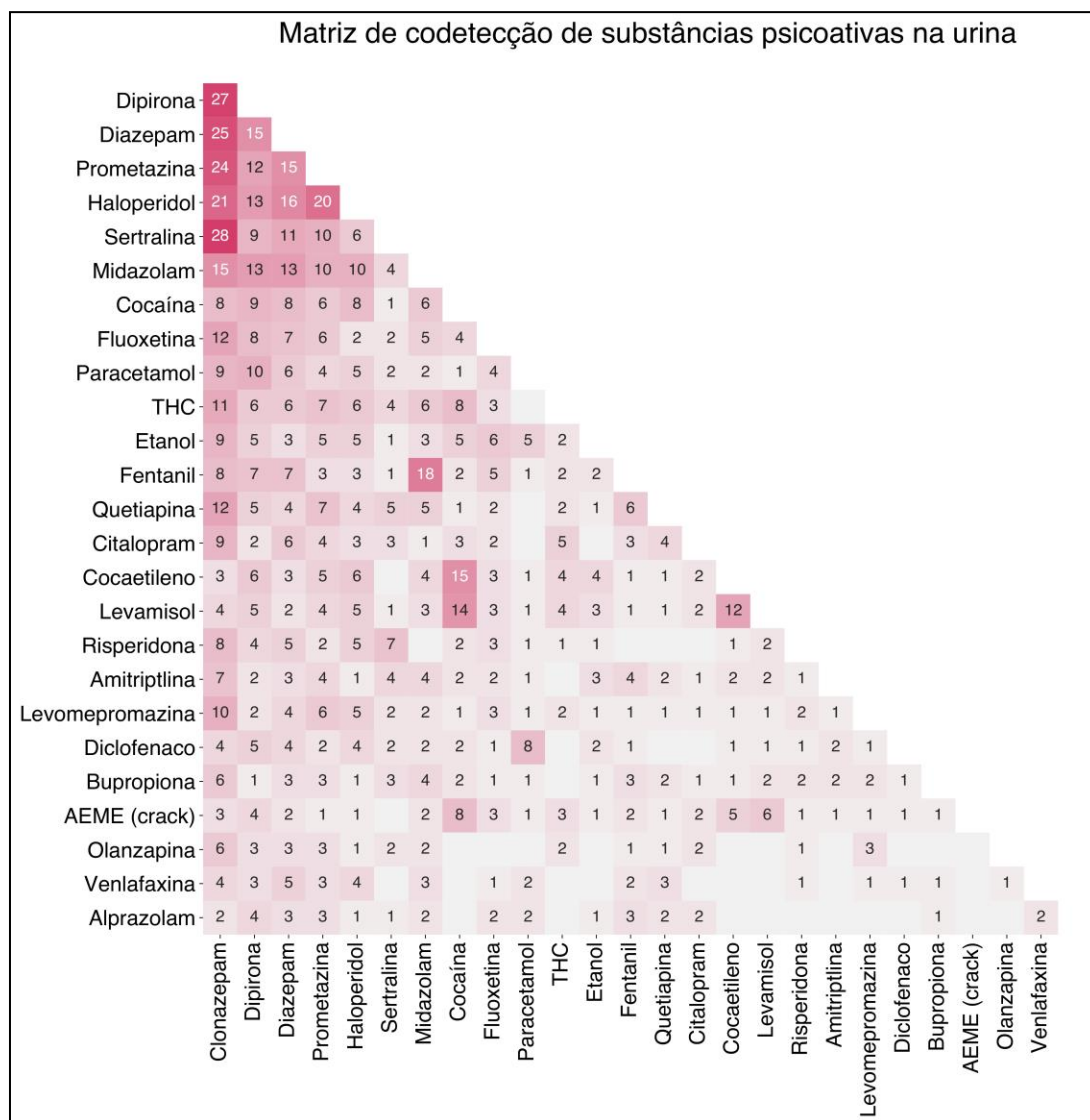


Figura 14 – Matriz de codetecção de substâncias psicoativas e não psicoativas na urina.

A principal ocorrência de codetecção de substâncias foi a de sertralina associado com clonazepam encontradas em 28 amostras de urina. Sequencialmente, clonazepam foi a substância com maior número de codetecções sendo em sua maioria com dipirona (27 x), diazepam (25 x), prometazina (24 x), haloperidol (21 x) entre outras apresentadas acima.

Para as drogas de abuso, cocaína foi detectada em associação com dipirona, clonazepam, diazepam e canabinoides, respectivamente, 9, 8, 8 e 8 vezes. Para o etanol, a codetecção mais identificada foi com clonazepam (9 x), seguida por fluoxetina (6 x) e cocaína (5 x). As codetecções mais relevantes entre substâncias serão discutidas no item 5.

Para visualizar em tempo real, todas as codetecções identificadas em urina que uma substância fez, podem ser acessadas por meio do link: <https://alvarofrancomartins.com/post/matriz-urina/>. Para visualizar a rede de interações é só colocar o cursor do *mouse* sobre a substância desejada. A intensidade de cor e espessura da conexão entre substâncias sinaliza a quantidade de interações detectadas. Quanto mais escuro e espesso, maior a quantidade de amostras com a mesma codetecção. Como exemplo, a seguir, na Figura 15, é visualizado o número de codetecções para cocaína, sendo detectado 32 codetecções entre diferentes substâncias, sendo a mais frequente com levamisol, cocaetileno, dipirona e clonazepam. As menos frequentes foram morfina, brodifacoum e quetiapina.

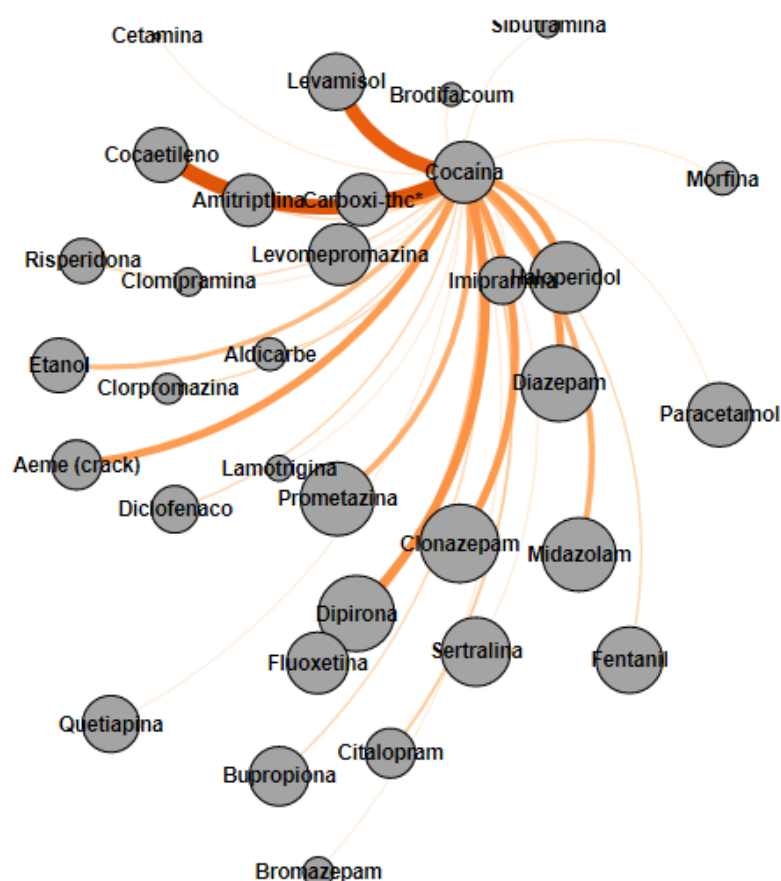
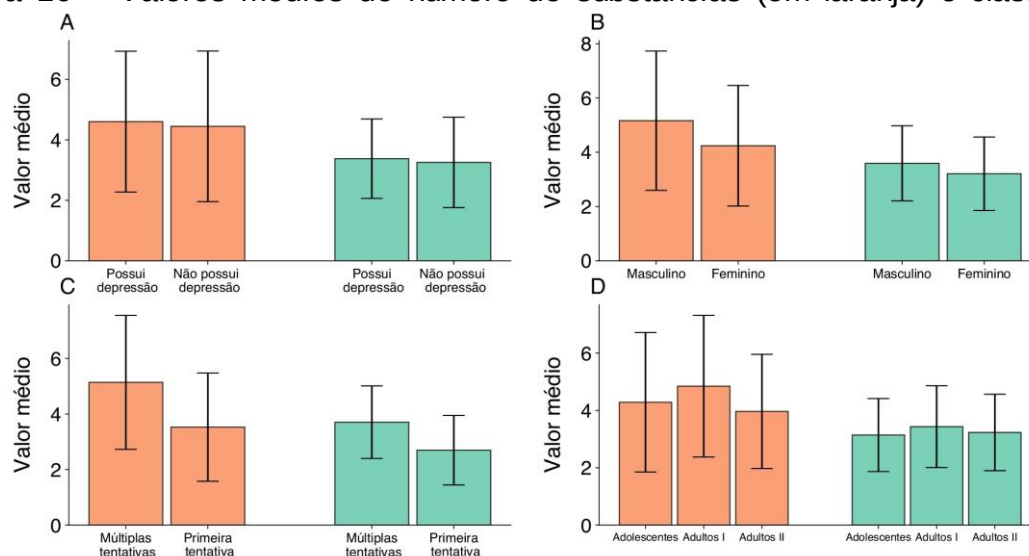


Figura 15 – Rede de interações de substâncias psicoativas e não psicoativas na urina (exemplo: cocaína).

Avaliando os dados analíticos das amostras de urina, especificamente em relação ao número de diferentes classes e substâncias detectadas por amostra e correlacionando com os dados sociodemográficos, foi submetido à análise estatística. Os resultados são apresentados na Figura 16.

Foi realizado o teste de hipótese de médias iguais (teste *t* de *Student*) para as distribuições dos painéis A, B e C e um teste de ANOVA para as distribuições do painel D. Considerando o número médio de substâncias, no geral, as médias não mudam muito. No entanto, encontramos um p-valor de 2.7×10^{-5} comparando as médias em relação se é a primeira tentativa de suicídio ou não (painel C). A diferença entre essa média é considerável e vai de 3.5 para pacientes na primeira tentativa a 5.1 para pacientes que já tentaram suicídio antes. Considerando o número médio de classes, novamente as únicas médias que possuem diferença estatística (p-valor de 1.3×10^{-5}) são em relação se é a primeira tentativa de suicídio ou não (painel C). Nesse caso, o valor da média de classes vai de 2.7 para 3.7, ou seja, aumenta em uma unidade.

Figura 16 – Valores médios do número de substâncias (em laranja) e classes (em



verde) detectadas na urina de pacientes; (A) que possuem depressão ou não, (B) por sexo masculino e feminino, (C) se é a primeira ou múltiplas tentativas de suicídio e (D) por faixa etária.

Ainda correlacionando os resultados analíticos com os dados sociodemográficos, é apresentada na Figura 17 a porcentagem de pacientes com as variáveis (A) depressão, (B) sexo, (C) quantidade de tentativas e (D) faixa etária dentro do total de pacientes que as substâncias mostradas foram detectadas na urina. Foram selecionadas as substâncias que foram detectadas em pelo menos 10 pacientes.

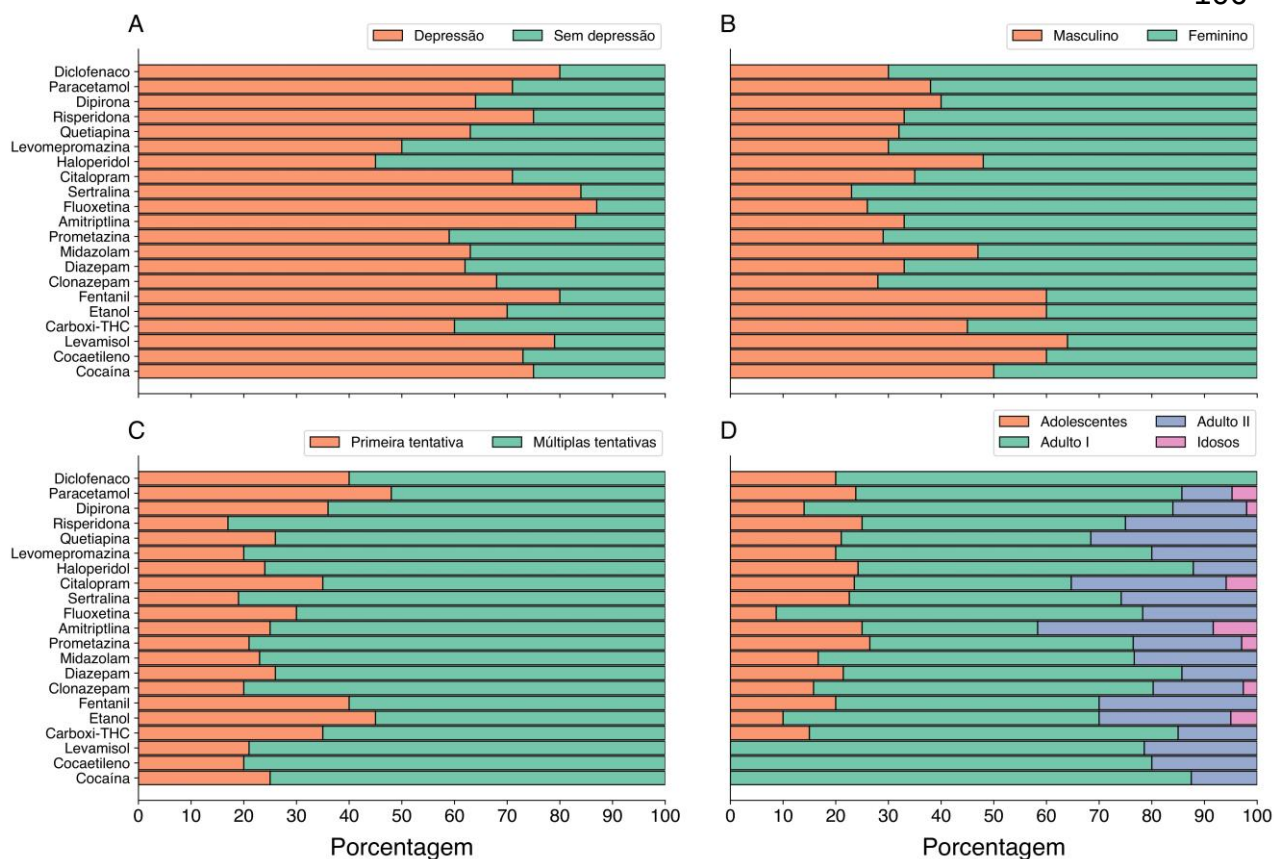


Figura 17 – Porcentagem de pacientes com as variáveis (A) depressão, (B) sexo, (C) quantidade de tentativas e (D) faixa etária dentro do total de pacientes que as substâncias mostradas foram detectadas na urina. Selecionamos substâncias que foram detectadas em pelo menos 10 pacientes. Faixa etária: 10 a 19 anos – Adolescente; 20 a 39 anos - Adulto I; 40 a 59 anos - Adulto II; maior de 59 anos - Idoso.

No painel A, é observado que em pacientes com depressão, as substâncias mais detectadas, respectivamente, foram os antidepressivos fluoxetina, sertralina e amitriptilina em mais de 80 % das amostras analisadas. O clonazepam apesar de ter sido a SPA mais detectada em amostras de urina em pacientes com depressão foi a 13ª substância mais prevalente. Outros fármacos foram detectados em maior porcentagem, a saber: diclofenaco, paracetamol, risperidona, citalopram, fentanil, etanol, levamisol, cocaína e cocaetileno. Cocaína foi a droga de abuso mais detectada em pacientes com depressão (> 70 %) vs 70 % para etanol e 60 % para maconha.

Para os pacientes não diagnosticados com depressão, a substância detectada em maior porcentagem foi o antipsicótico haloperidol, seguido por outro antipsicótico, a levomepromazina em mais de 50 % das amostras. A droga de abuso mais prevalente para os pacientes sem diagnóstico de depressão foi a maconha com detecção em 40 % dos pacientes vs 30 % para etanol e 25 % para cocaína.

No painel B, referente à distribuição por sexo, sertralina e fluoxetina (antidepressivos) e clonazepam (benzodiazepínico) foram as SPA mais detectadas no sexo feminino (> 70 %), já no sexo masculino levamisol (anti-helmíntico encontrado como adulterante de cocaína), etanol, fentanil e cocaetileno (> 60 %) foram as substâncias mais prevalentes nas análises em urina de homens. Para cocaína, a porcentagem de distribuição entre sexos foi de 50 % para cada.

Os resultados do painel C mostram que os pacientes que cometeram TS pela primeira vez apresentaram a detecção em maior proporção de substâncias não psicoativas, como paracetamol, diclofenaco e dipirona com exceção do etanol (2º substância mais detectada), e fentanil (utilizado para intubação orotraqueal (IOT)). Em pacientes com histórico anterior de TS, as substâncias mais prevalentes foram fármacos psicoativos como a risperidona (antipsicótico), sertralina (antidepressivo), levomepromazina (antipsicótico) e clonazepam (benzodiazepínico) em 80 % das amostras desse grupo. Em referência às drogas de abuso, cocaína foi detectada com maior frequência em pacientes com histórico de múltiplas TS (75 %). No grupo de pacientes com relato de primeira TS, a droga de abuso mais prevalente foi etanol (> 40 %), seguido de maconha (> 30 %) e cocaína (> 20%).

O perfil de detecção e distribuição referente à idade apresentado no painel D, apresenta que em adolescentes as cinco substâncias mais detectadas em urina foram: prometazina, risperidona, amitriptilina, dipirona e paracetamol. Entre as drogas de abuso, a maconha foi a mais detectada nesse grupo, seguido pelo etanol. Cocaína não foi detectada nas amostras de urina de adolescentes atendidos na UER HC Unicamp em decorrência de tentativa de suicídio.

No grupo de idade denominado de “adulto I”, que compreende a faixa etária de 20 e 39 anos, cocaína, seu metabólito cocaetileno (indicativo de consumo de cocaína e etanol) e levamisol foram as principais substâncias detectadas, seguido por diclofenaco, carboxi-THC (maconha) e dipirona.

Por outro lado, no grupo “adulto II” (40 a 59 anos), o antidepressivo amitriptilina foi a substância mais identificada, seguida pelos antipsicóticos quetiapina e risperidona e antidepressivo citalopram. Nesse grupo, a droga de abuso mais prevalente foi o etanol (> 20 %), em sequência cocaína+etanol (20 %) e maconha (> 10%).

Nos pacientes classificados como idosos, a única droga de abuso detectada foi o etanol. Dentre as SPA, o antidepressivo tricíclico amitriptilina e o ISRS citalopram foram as substâncias mais detectadas.

4.3. Sangue e plasma

Em continuidade ao protocolo sistemático de análises em amostras biológicas após os achados laboratoriais em urina, as SPA detectadas foram determinadas em sangue/plasma, assim como outras SPA também foram monitoradas, resultando na determinação das principais classes de fármacos psicoativos e drogas de abuso. Os resultados são apresentados nas Figuras 18 (fármacos) e 19 (drogas de abuso). Para uma melhor visualização, consideramos apenas fármacos que foram detectados em pelo menos três pacientes

Assim como observado nas análises feitas em urina, a classe de SPA mais prevalente foi a de benzodiazepínicos, sendo identificada e quantificada em amostras de plasma 162 vezes, tendo como clonazepam o fármaco mais detectado. Dos 74 pacientes nos quais foi identificado o clonazepam, 48% dos pacientes apresentavam concentração plasmática considerada terapêutica, 27% apresentavam concentração subterapêutica e 25% concentração tóxica. A segunda classe de fármacos psicoativos mais prevalente em amostras de plasma foi a dos antidepressivos seguido pelos antipsicóticos.

Entre os antidepressivos, a sertralina foi o fármaco mais detectado e também o que apresentou maior número de pacientes com concentração plasmática em nível terapêutico (76% dos pacientes usuários de sertralina). Já a fluoxetina foi o antidepressivo com menor número de pacientes com concentração plasmática em nível terapêutico (31% dos pacientes usuários de fluoxetina).

O haloperidol foi o antipsicótico mais detectado em plasma, com 97% dos pacientes apresentando concentração plasmática em ordem terapêutica. Os demais antipsicóticos detectados (risperidona, quetiapina, levomepromazina, olanzapina e clorpromazina) tiveram para a maioria dos pacientes concentração plasmática em nível subterapêutico.

Com exceção da classe dos anfetamínicos, que apresentou um menor número de detecções nos pacientes, a classe de fármacos psicoativos que apresentou maior

porcentagem de nível plasmático considerado tóxico foi a de anticonvulsivantes (35%), sendo a carbamazepina o principal responsável por essa prevalência de nível.

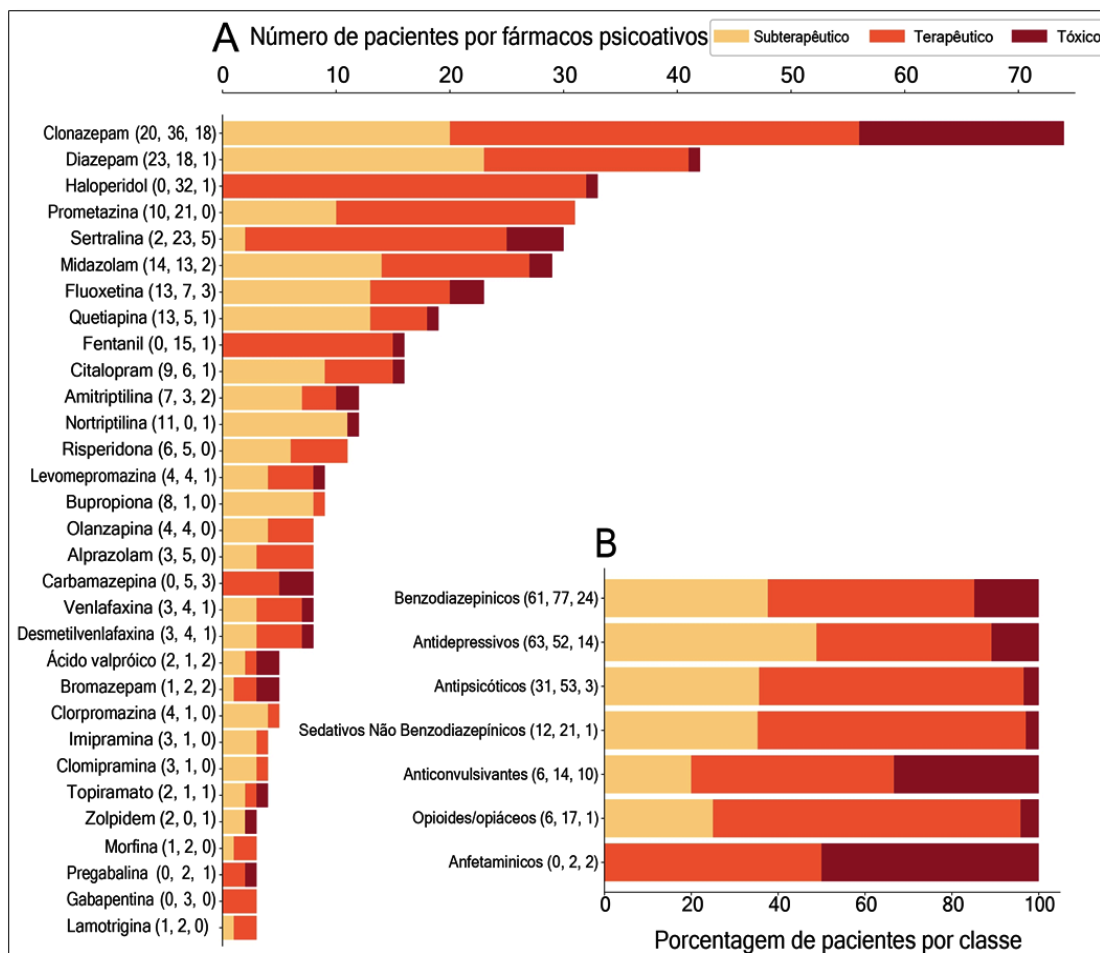


Figura 18 – (A) Número total de pacientes por fármacos psicoativos. (B) Porcentagem de pacientes por classe. As cores das barras são referentes às concentrações mostradas na legenda. Para cada fármaco ou classe, os números em parênteses apresentam, respectivamente, quantidades de concentrações classificadas como subterapêutico, terapêutico e tóxico, respectivamente.

Considerando todas as classificações de nível plasmático e as três principais classes de fármacos psicoativos, no total, a maior prevalência foi de nível terapêutico com 50,2%, seguido de subterapêutico 38,1% e tóxico 11,7 %. No entanto, de forma isolada, vemos que apenas a classe dos antidepressivos apresentou maior prevalência de nível plasmático subterapêutico nos pacientes atendidos em decorrência de TS (48,8%). Os dados são apresentados na Figura 19.

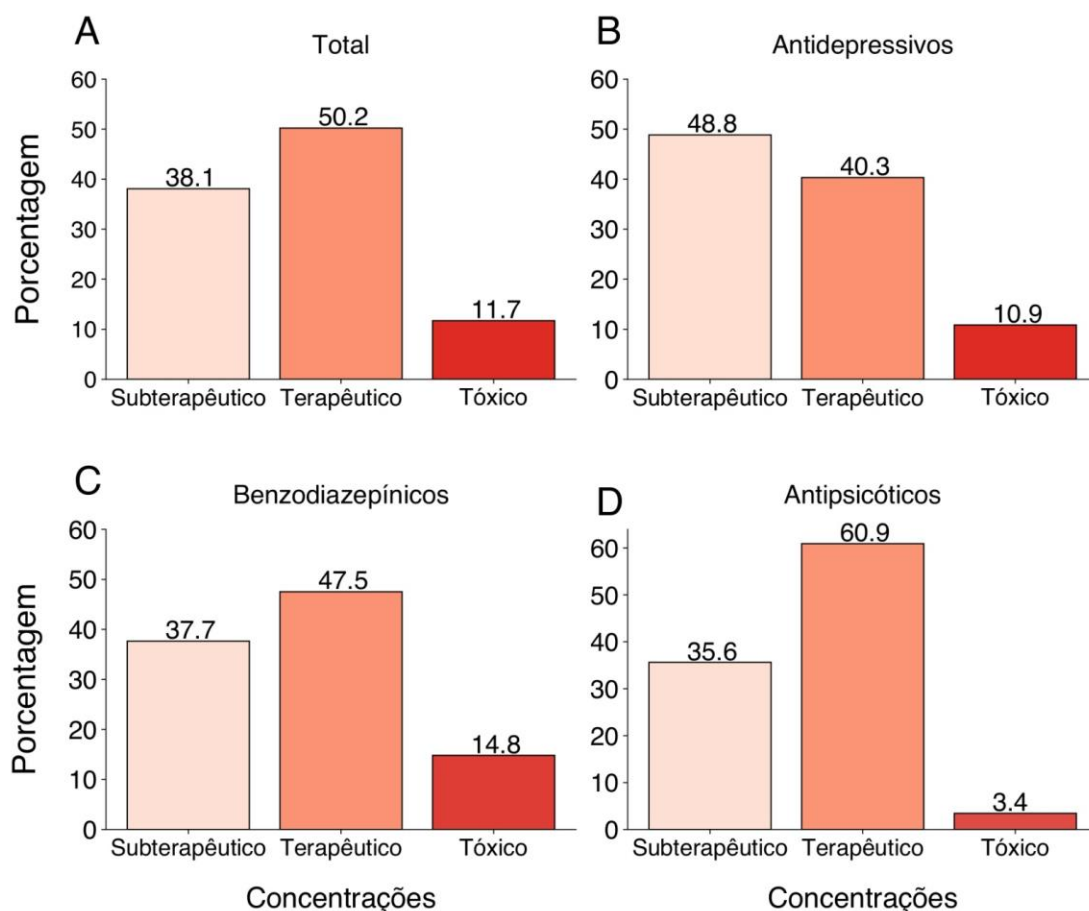


Figura 19 – Porcentagem dos três níveis de classificação de concentrações detectadas no sangue (plasma). Em (A), consideramos todos os fármacos detectados no sangue. Notamos que a maior porcentagem está concentrada em terapêutico. No entanto, quando selecionamos apenas os fármacos da classe de antidepressivos (B), notamos que a maior parte das concentrações está abaixo da concentração ideal. Em (C) e (D) consideramos as concentrações das classes Benzodiazepínicos e Antipsicóticos, respectivamente.

Referente às drogas de abuso, a classificação padronizada para os níveis plasmáticos e sanguíneo (etanol) com base nos achados em literatura (78) foram: sem efeito (quando reportada a ausência de efeitos psicoativos), detectado (falta de informação sobre a ausência ou presença de efeitos psicoativos), psicoativo e tóxico.

Como observado nas amostras de urina, em amostras de plasma a cocaína foi a droga de abuso predominante no grupo estudado prevalecendo o nível tóxico de interpretação seguido pelo psicoativo.

O etanol e o THC (maconha) tiveram o mesmo número de detecções em amostras de sangue e plasma, respectivamente, onde o etanol apresentou níveis de etanolemia compatível com a manifestação de efeitos psicoativos e tóxico, respectivamente. Para o uso de maconha, os níveis de THC determinados

apresentaram interpretação na sua maioria “detectado” seguido por efeitos psicoativos.

Para o grupo de drogas sintéticas, a única substância detectada em plasma foi a cetamina, sendo a mesma encontrada em nível psicoativo de efeitos.

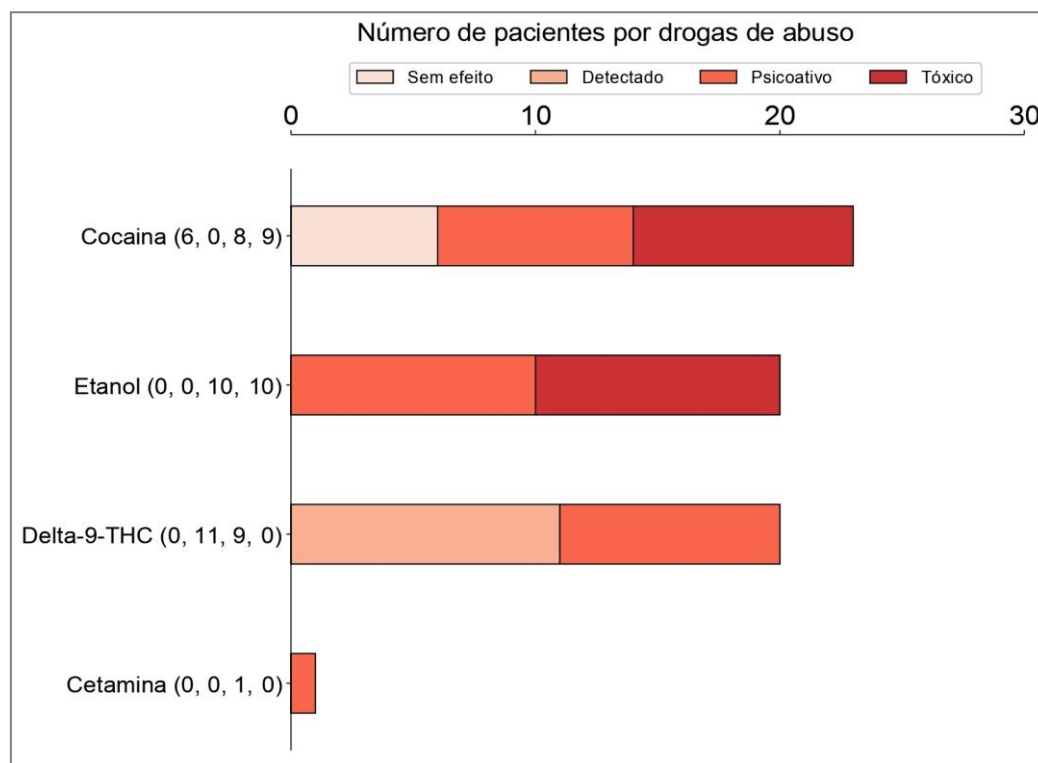


Figura 20 – Número total de pacientes por drogas de abuso que possuem classificações “Sem efeito, Detectado, Psicoativo e Tóxico”. (Número entre os parênteses representa o número de pacientes por classificação determinada).

Os valores (média, mediana, mínimo e máximo) das dosagens de SPA determinados nas amostras de sangue e plasma dos pacientes atendidos na UER HC Unicamp em decorrência da TS são apresentados na Tabela 12.

Tabela 12 – Resultados analíticos para dosagem de SPAs em amostras de plasma e sangue total (etanol) coletada durante a admissão de pacientes que tentaram suicídio e foram atendidos na UER Unicamp.

SPA	Média (ng/mL)	Mediana (ng/mL)	Mínimo (ng/mL)	Máximo (ng/mL)
Cocaína	81,5	19,6	1	410
AEME (<i>crack</i>)	28,7	26	10	50
Cocaetileno	4,4	2,9	1	8,9

Benzoilecgonina	811,7	450	2,2	3210
Ecgonina metil éster	197,1	50,5	1,8	1645
Norcocaína	3,8	3,8	2,5	5,2
Delta-9-THC	2,0	1,65	0,3	5,7
Hidroxi-THC	1,4	1,1	0,3	4,7
Carboxi-THC	29,4	25	5,1	66,5
Etanol (g/L)	1,4	1	0,1	3,6
Morfina	8,7	10	1	15
Codeína	15	15	15	15
N-desmetil-cis-tramadol	25,5	25,5	15,5	35,5
Tramadol	35,4	35,4	20,5	50,2
Norfentanil	0,6	0,5	0,5	1,1
Fentanil	1,3	1,2	0,5	3,3
Metadona	15,95	15,95	11	20,9
Efedrina	410	410	410	410
Metilfenidato	15,5	15,5	15,5	15,5
Sibutramina	18	18	5	31
Norcetamina (µg/mL)	4	4	4	4
Cetamina (µg/mL)	5,5	5,5	5,5	5,5
7-aminoclonazepam	80,0	52,1	3,7	650,0
Clonazepam	69,5	38,9	2,5	450,0
Nitrazepam	36,1	36,1	36,1	36,1
Bromazepam	839,5	187,3	40,0	3000,0
Oxazepam	17,8	4,6	1,5	104,0
Nordiazepam	131,7	28,0	5,8	1008,0
Temazepam	29,4	7,2	1,5	332,0
Diazepam	450,8	85,7	49,5	6837,0
Clobazam	1341,6	1341,6	360,0	2323,1
Alprazolam	44,9	57,4	2,5	85,0
Midazolam	339,9	42,0	3,4	3811,0
Lorazepam	24,2	24,2	24,2	24,2
Zolpidem	641,3	7,5	6,5	1910,0
Prometazina	30,9	22,5	1,0	155,0
Nortriptilina	54,3	24,9	1,5	376,0
Amitriptilina	120,2	42,6	2,1	476,0
Clonipramina	71,5	11,4	2,5	260,8
Desipramina	27,9	32,0	13,8	37,8
Imipramina	29,8	9,8	2,4	97,2
Mirtazapina	34,6	34,6	2,5	66,7
Norfluoxetina	523,9	80,0	15,5	4566,0
Fluoxetina	377,2	97,9	2,5	3760,0
Paroxetina	10,5	10,5	10,5	10,5
Norsertalina	212,8	94,0	9,7	1035,0
Sertalina	171,2	70,6	4,1	903,0
Desmetilcitalopram	19,9	14,2	3,5	51,4
Citalopram	57,8	35,6	3,7	225,0

Desmetilvenlafaxina	203,9	113,7	5,1	927,0
Venlafaxina	239,6	133,4	16,0	1015,0
Hidroxibupropiona	1234,1	859,0	275,5	5850,0
Bupropiona	157,7	57,8	10,0	1035,0
Haloperidol	5,9	3,0	1,0	67,0
Clorpromazina	13,8	5,0	4,1	45,0
Levomepromazina	89,6	5,0	1,5	680,0
Clozapina	217,4	217,4	204,7	230,0
Quetiapina	160,5	50,2	3,7	1112,0
Risperidona	21,8	15,5	2,5	55,1
Olanzapina	22,7	19,8	3,9	50,3
Pregabalina (µg/mL)	8,4	5	4,2	16,1
Gabapentina (µg/mL)	10,5	12	7	12,5
Lamotrigina (µg/mL)	3	3	0,5	5,5
Fenobarbital (µg/mL)	123	123	106	140
Topiramato (µg/mL)	5,4	2,5	1	15,6
Fenitoína (µg/mL)	19,2	19,2	3	35,5
Carbamazepina (µg/mL)	10,5	5,7	2	34
Ácido Valproico (µg/mL)	209,3	89,5	24,1	653,3

As análises toxicológicas em sangue/plasma também avaliaram a detecção de múltiplas SPA em uma mesma amostra de paciente. A média do número de substâncias codetectadas é 3,7, com desvio padrão de 2,3. Por outro lado, a média do número de classes diferentes detectadas é 2,8 e desvio padrão de 1,4. Vale ressaltar que em sangue/plasma foram analisadas apenas as substâncias psicoativas. Os dados são apresentados na Figura 21.

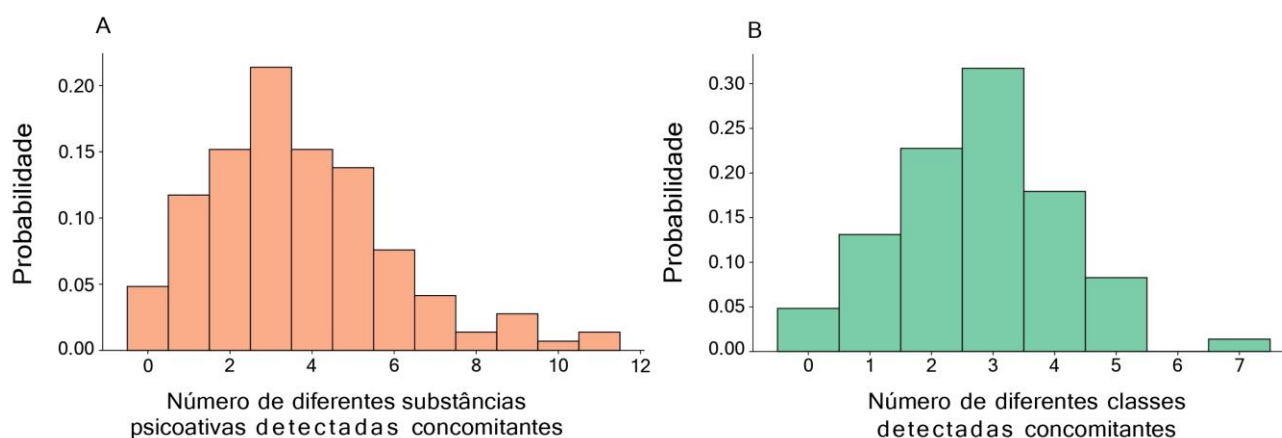


Figura 21 – Distribuição do número de (A) substâncias e (B) classes concomitantes encontradas em amostras de sangue/plasma dos pacientes.

Com a detecção de múltiplas SPA na mesma amostra de sangue/plasma, foram analisadas as principais codetecções entre diferentes classes e substâncias apresentadas, a seguir, nas Figuras 22 e 23. Cada célula apresenta o número de vezes que duas classes e/ou substâncias foram encontradas juntas em amostras hematoides. Para melhor visualização, foram consideradas substâncias detectadas ao menos oito vezes.

A principal ocorrência de codetecção de classes de substâncias foi a de antidepressivos associados com benzodiazepínicos, que foram encontradas em 70 amostras de plasma. Sequencialmente, antipsicóticos associados com benzodiazepínicos (54 x), antipsicóticos associados com antidepressivos (39 x), entre outras apresentadas na matriz abaixo.

Para as drogas de abuso, cocaína foi detectada em associação com benzodiazepínicos 13 vezes (mesma codetecção para canabinoides e etanol), antipsicóticos (11 x), antidepressivos (8 x) entre outros. As codetecções mais relevantes serão discutidos no item 5.

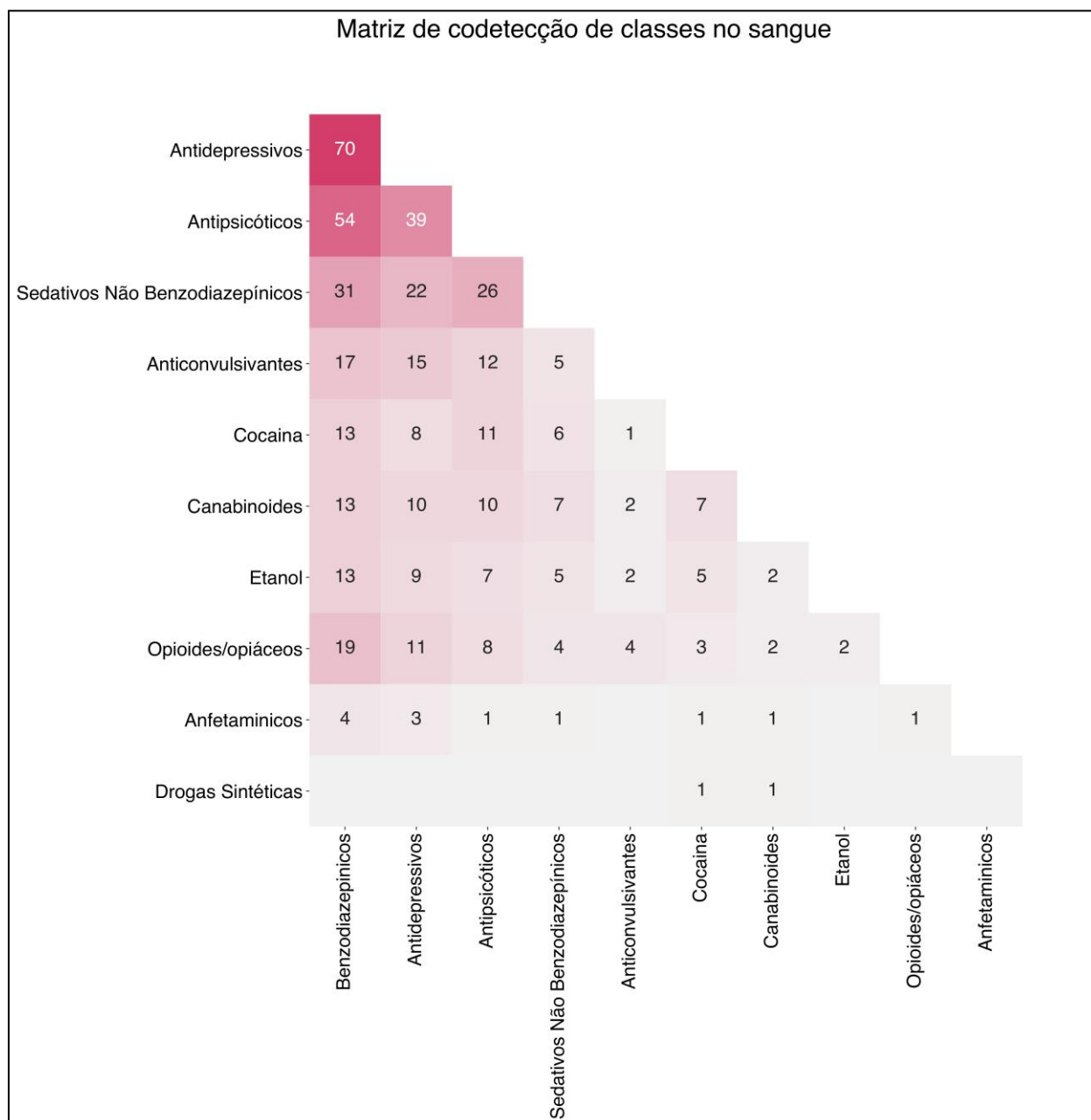


Figura 22 – Matriz de codetecção de classes de substâncias no sangue. Cada célula apresenta o número de vezes que SPA de duas classes foram encontradas juntas no sangue/plasma.

Assim como apresentado nas amostras de urina, a principal ocorrência de codetecção de substâncias foi a de sertralina associada com clonazepam, em que foram encontradas em 26 amostras de plasma. Sequencialmente, clonazepam foi a substância com maior número de codetecções sendo em sua maioria com diazepam (23 x), prometazina (20 x), haloperidol (20 x), entre outras apresentadas a seguir.

Para as drogas de abuso, cocaína foi detectada em associação com haloperidol, clonazepam, diazepam e THC, respectivamente, 8, 7, 7 e 7 vezes. Para o etanol, a codetecção mais identificada foi com clonazepam (9), seguida por fluoxetina (6), cocaína (5) e haloperidol com prometazina (5). Demais codetecções relevantes entre diferentes substâncias serão discutidas no item 5.

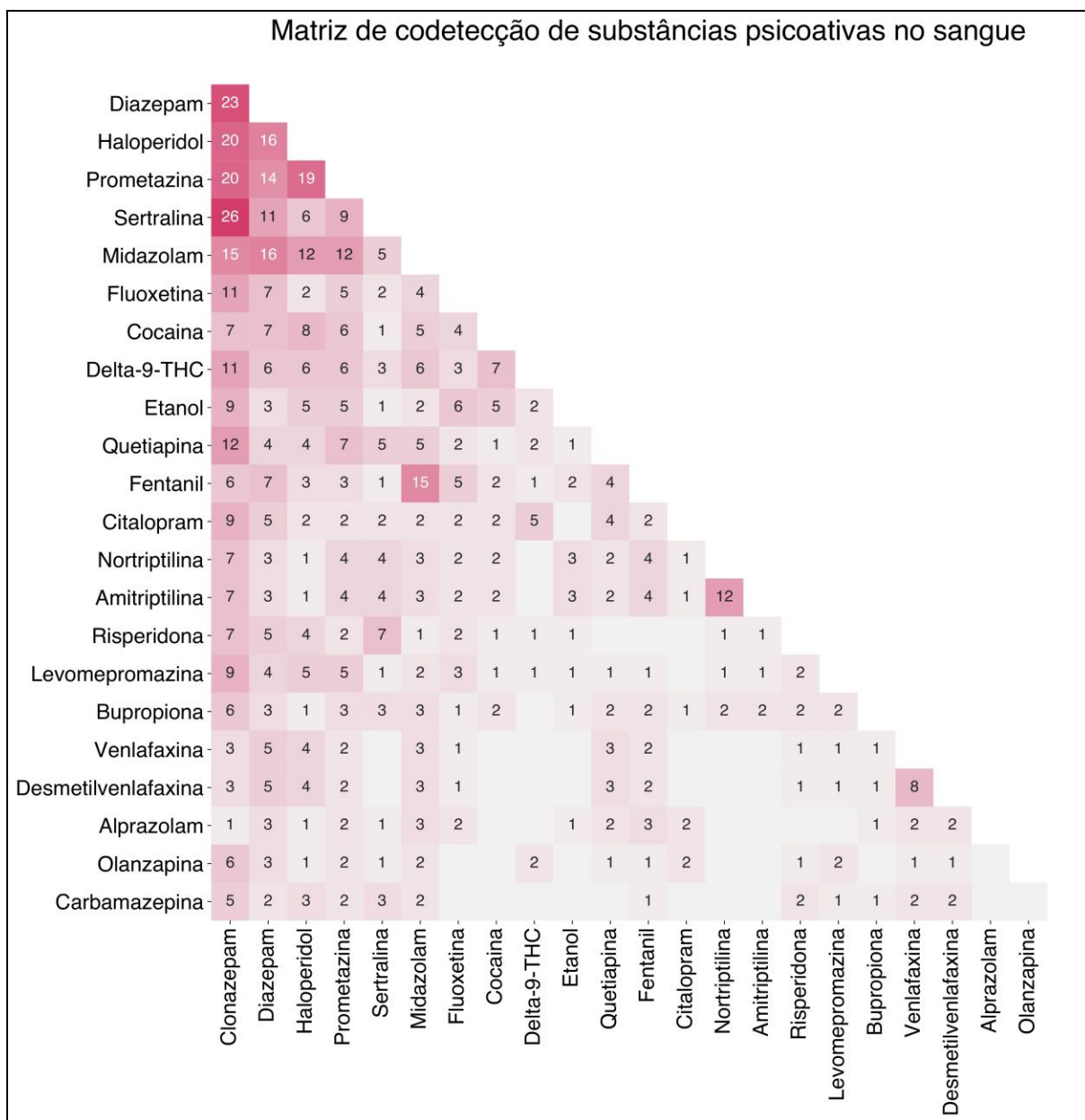


Figura 24, é visualizado o número de codetecções para THC, sendo detectadas 24 codetecções entre diferentes substâncias, com maior frequência com clonazepam, diazepam e haloperidol. As menos frequentes foram risperidona, levomepromazina e fentanil.

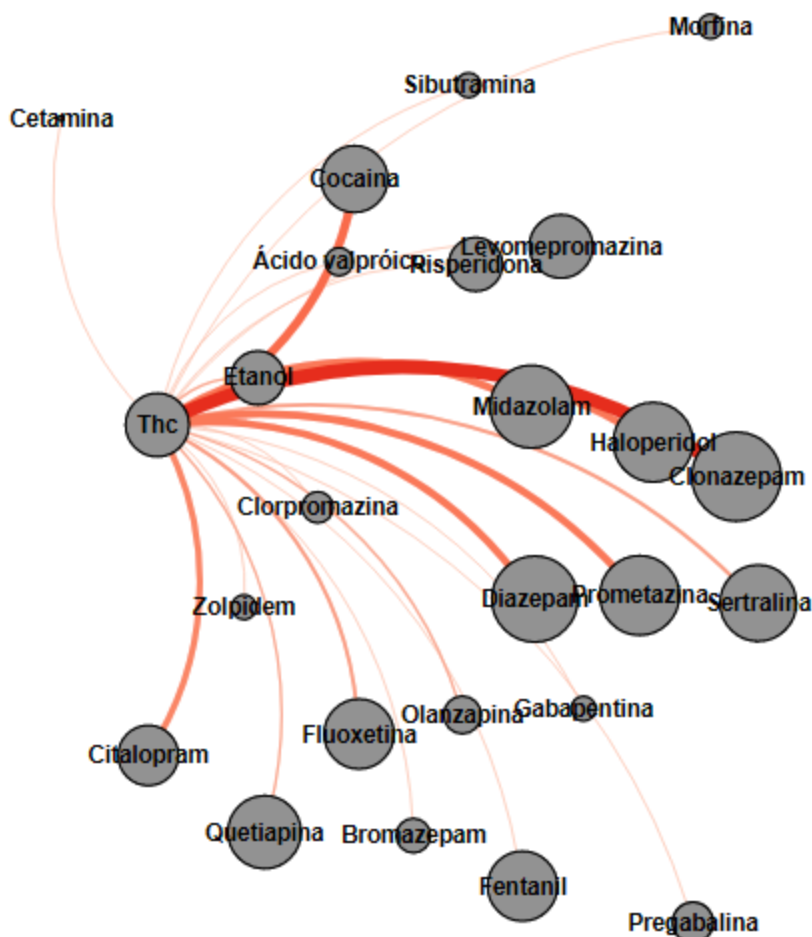


Figura 24 – Rede de interações de substâncias psicoativas e não psicoativas em plasma (exemplo: THC).

Foram confrontados os dados sociodemográficos com os resultados das amostras de sangue/plasma, especificamente em relação ao número de diferentes classes e substâncias detectadas, e submetidos à análise estatística. Os resultados são apresentados na Figura 25. Foi realizado o teste de hipótese de médias iguais (teste *t* de *Student*) para as distribuições dos painéis A, B e C e um teste de ANOVA para as distribuições do painel D. Considerando o número médio de substâncias, no geral as médias não mudam muito. No entanto, encontramos um *p*-valor de 5.94×10^{-5} comparando as médias em relação se é a primeira tentativa de suicídio ou não (painel C). A diferença entre essa média é considerável e vai de 2,7 para

pacientes na primeira tentativa até 4,2 para pacientes que já tentaram suicídio antes. Considerando o número médio de classes, novamente as únicas médias que possuem diferença estatística (p -valor de 6.0×10^{-5}) são em relação se é a primeira tentativa de suicídio ou não (painel C). Nesse caso, o valor da média de classes vai de 2,2 para 3,1.

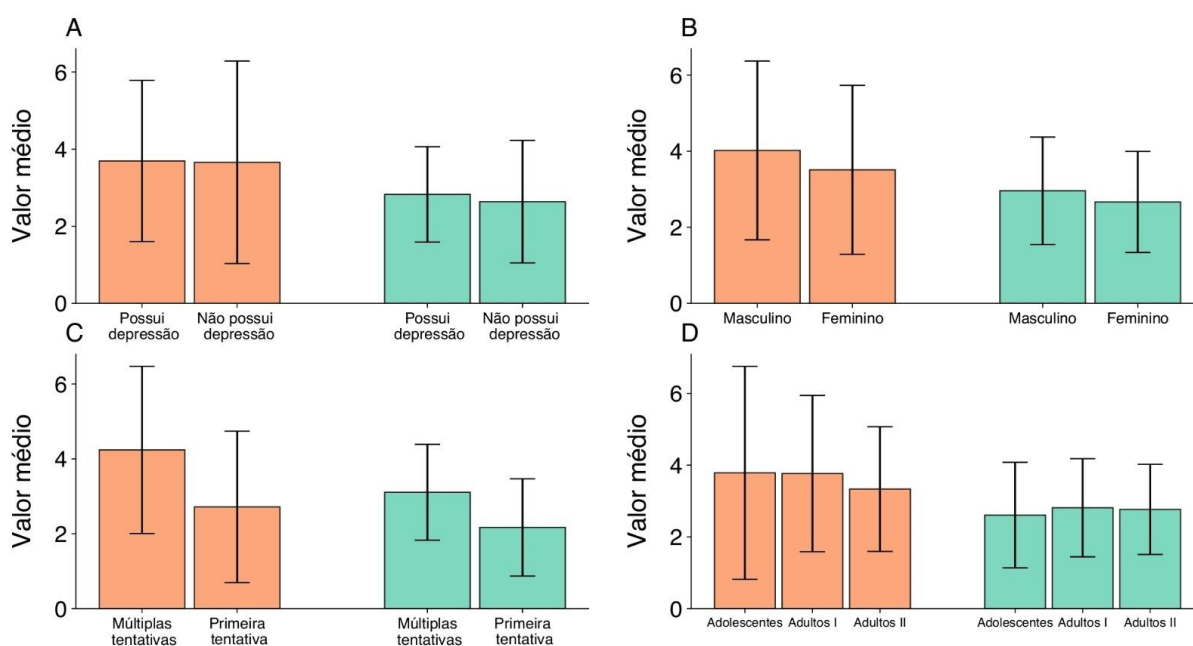


Figura 25 – Valores médios do número de substâncias (em laranja) e classes (em verde) destacadas no sangue/plasma de pacientes (A) que possuem depressão ou não, (B) por sexo masculino e feminino, (C) se é a primeira e múltiplas tentativas de suicídio de (D) por faixa etária.

Ainda confrontando os dados sociodemográficos com os resultados analíticos, é apresentada na Figura 26 a porcentagem de pacientes com as variáveis (A) depressão, (B) sexo, (C) quantidade de tentativas e (D) faixa etária dentro do total de pacientes que as substâncias mostradas foram detectadas no sangue/plasma. Foram selecionadas as substâncias que foram detectadas em pelo menos 10 pacientes.

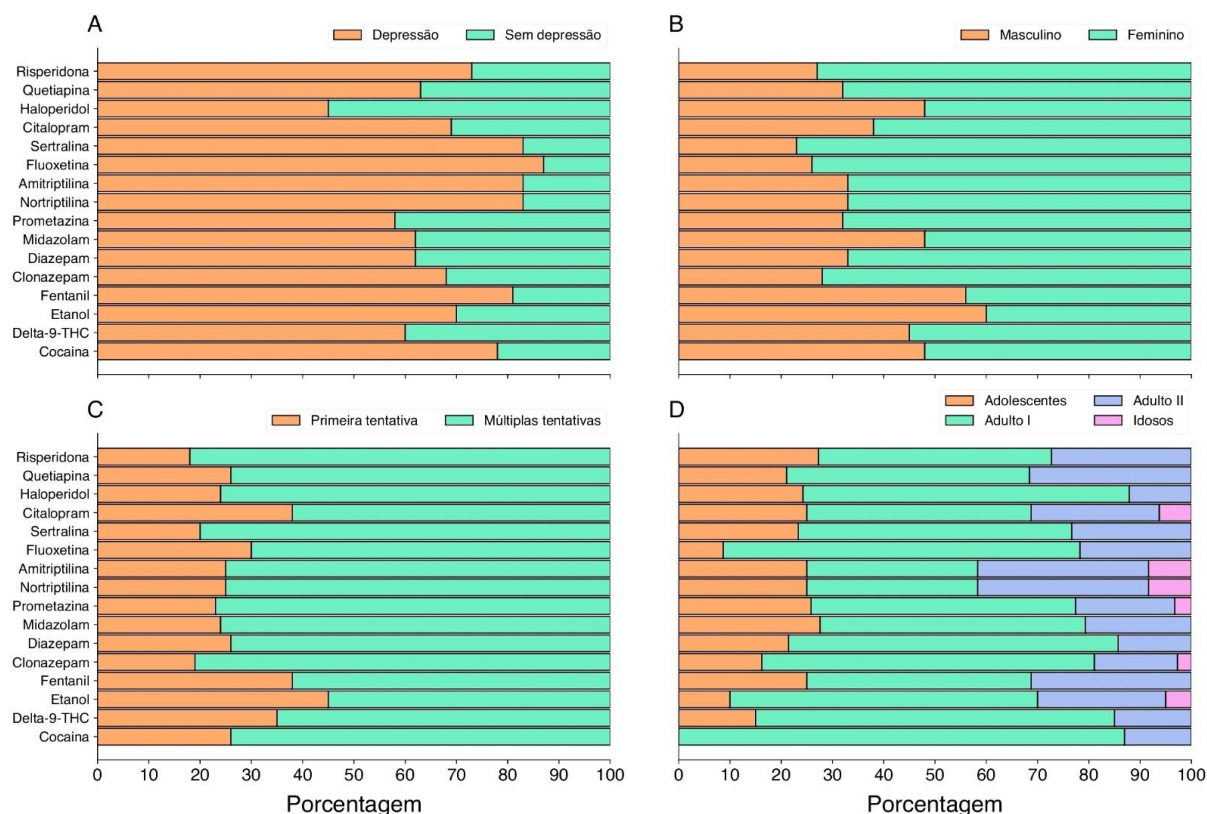


Figura 26 – Porcentagem de pacientes com as variáveis (A) depressão, (B) sexo, (C) quantidade de tentativas e (D) faixa etária dentro do total de pacientes que as substâncias mostradas foram detectadas no sangue. Selecionamos substâncias que foram detectadas em pelo menos 10 pacientes.

Assim como identificado na matriz de urina, no painel A é observado que em pacientes com depressão, as substâncias mais detectadas foram, respectivamente, os antidepressivos fluoxetina, sertralina e amitriptilina/nortriptilina e o opioide fentanil em mais de 80% das amostras de plasma analisadas. Considerando apenas os fármacos psicoativos, após os antidepressivos citados acima, o antipsicótico risperidona foi detectado em aproximadamente 70% das amostras de plasma. O clonazepam, apesar de ter sido a SPA mais detectada em amostras de plasma, em pacientes com depressão não foi a substância mais prevalente.

Cocaína foi a droga de abuso mais detectada em pacientes com depressão (> 75%) vs 70% para etanol e 60% para maconha.

Nos pacientes não diagnosticados com depressão, a substância detectada em mais de 50% das amostras foi o antipsicótico haloperidol, seguido pelo anti-histamínico prometazina (administrados geralmente em associação).

A droga de abuso mais prevalente na matriz plasma/sangue para os pacientes sem diagnóstico de depressão foi a maconha, com detecção em 40% dos pacientes vs 30% para etanol e 25% para cocaína.

No painel B, referente à distribuição por sexo, sertralina e fluoxetina (antidepressivos), clonazepam (benzodiazepínico) e risperidona (antipsicótico) foram as SPA mais detectadas no sexo feminino (> 70%). Por outro lado, no sexo masculino, as substâncias etanol, fentanil/midazolam (administrados geralmente em associação), haloperidol e cocaína (> 45%) foram as substâncias mais prevalentes nas análises em sangue/plasma. A distribuição da porcentagem de cocaína entre os sexos foi próxima de 50%.

Os resultados do painel C, considerando a determinação apenas das SPA, mostram que o etanol (> 45%) foi a SPA mais prevalente em pacientes que cometeram TS pela primeira vez acompanhada pelo antidepressivo citalopram (40%) e pelo opioide fentanil (utilizado para IOT).

Em pacientes com histórico prévio de outras TS, risperidona, fentanil e sertralina foram as substâncias determinadas em 80% das amostras de plasma desse grupo. Analisando as drogas de abuso, cocaína foi detectada com maior frequência em pacientes com histórico de múltiplas TS (75%), em sequência maconha (65%) e etanol (55%). No grupo de pacientes com relato de primeira TS, a droga de abuso mais prevalente foi etanol (> 45%), seguido de maconha (> 35%) e cocaína (> 25%).

O perfil de detecção e distribuição referente à idade apresentado no painel D mostra que em adolescentes as três substâncias mais detectadas em plasma foram midazolam, risperidona e fentanil. Entre as drogas de abuso, a maconha foi a mais detectada nesse grupo, seguido pelo etanol. Cocaína não foi detectada nas amostras de plasma de adolescentes participantes deste estudo.

No grupo de idade denominado de “adulto I” (20 a 39 anos), cocaína, THC (maconha) e fluoxetina foram as principais substâncias detectadas, correspondendo a duas drogas de abuso e um fármaco antidepressivo. Por outro lado, no grupo “adulto II” (40 a 59 anos), o antidepressivo amitriptilina/nortriptilina foi a substância mais identificada, seguida pelos antipsicóticos quetiapina, antidepressivo citalopram

e opioide fentanil. Nesse grupo, a droga de abuso mais prevalente foi o etanol (> 20 %), em sequência maconha (15%) e cocaína (10%).

Nos pacientes classificados como idosos (> 59 anos), o antidepressivo tricíclico amitriptilina e o ISRS citalopram foram as substâncias mais detectadas. Referente às drogas de abuso, a única substância detectada foi o etanol, não sendo detectadas cocaína e maconha, drogas de abuso mais prevalentes em outras faixas de idade.

4.4. Cabelo

A última etapa do protocolo sistemático de análises em amostras biológicas contemplou a determinação das SPA mais prevalentes em matriz queratínica de cabelo de forma segmentada (até cinco segmentos de 1,5 cm cada). Para essa matriz biológica foram coletadas 113 amostras com comprimentos de matriz distintos, sendo, portanto, as quantidades de cada segmento discriminadas a seguir: A (proximal): 113, B: 94, C: 80, D: 71 e E (distal): 63, totalizando 421 amostras analisadas. Os resultados são apresentados na Figura 27. Para uma melhor visualização, consideramos apenas as SPA que foram detectadas em pelo menos dois pacientes.

Diferente do observado nas análises feitas em urina e sangue, a classe de SPA mais prevalente foi a de antidepressivos, sendo a mesma identificada e quantificada em amostras de cabelo 149 vezes, seguida pela classe de benzodiazepínicos (111 vezes) e antipsicóticos (91 vezes).

Relativo às drogas de abuso, cocaína foi a droga mais prevalente em matriz queratínica, seguida pela maconha e drogas sintéticas. Destaca-se aqui que para matriz queratínica não foi monitorada a exposição ao etanol isoladamente, droga de abuso comumente detectada nas demais matrizes analisadas, todavia foi monitorado o uso concomitante de cocaína com etanol através do metabólito cocaetileno.

O clonazepam foi a SPA mais detectada em cabelo, resultado semelhante ao observado em outras matrizes biológicas. Entretanto, diferente de outras matrizes, a segunda SPA comumente identificada foi o antidepressivo sertalina. O haloperidol foi o antipsicótico mais detectado em cabelo, assim como observado na matriz hematoide e urinária. Destaca-se aqui que para matriz queratínica não foi

monitorada a exposição à prometazina, a qual é utilizada em associação com o haloperidol.

Um resultado inédito para essa matriz neste projeto foi a detecção de drogas de abuso sintéticas que não haviam sido detectadas nas demais matrizes. As drogas sintéticas detectadas foram MDMA, MDA, LSD e cetamina (única detectada anteriormente).

Outro resultado com ampla diferença quando comparado com as demais matrizes foi a menor prevalência de detecção do opioide fentanil e do benzodiazepínico midazolam.

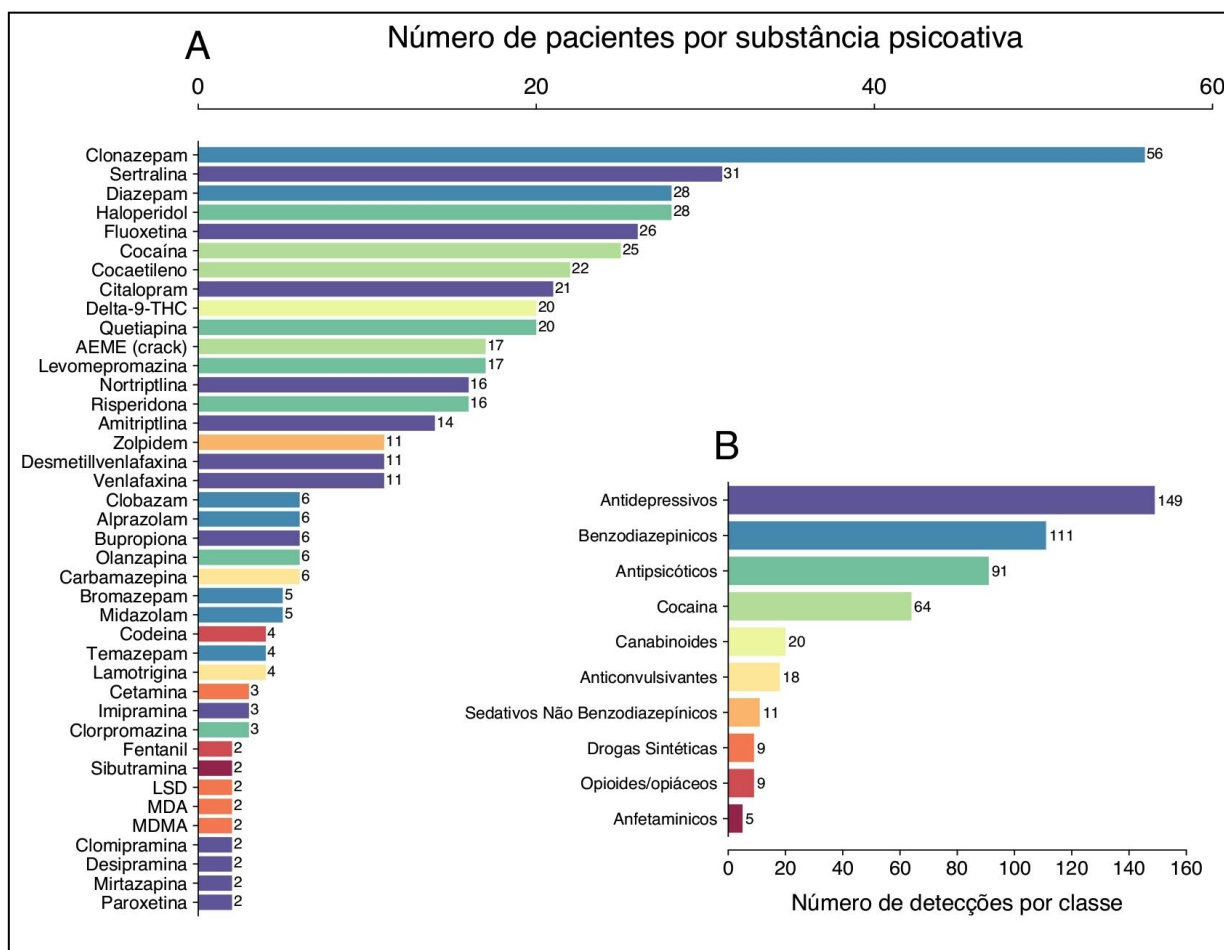


Figura 27 – Número total de pacientes por SPA detectada em cabelo (A) e número de detecções por classe de SPA (B). Para uma melhor visualização, consideramos apenas SPAs que foram detectadas em pelo menos dois pacientes. As cores das barras são referentes às classes mostradas na figura B.

Os valores (média, mediana, mínimo e máximo) das dosagens de SPA determinados nas amostras de cabelo referente ao segmento A dos pacientes

atendidos na UER HC Unicamp em decorrência da TS, são apresentados na Tabela 13, a seguir.

Tabela 13 – Resultados analíticos para dosagem de SPAs em amostras de cabelo, referente ao segmento “A” (1,5cm proximal) coletada de pacientes que tentaram suicídio e foram atendidos na UER HC Unicamp.

SPA	Média (pg/mg)	Mediana (pg/mg)	Mínimo (pg/mg)	Máximo (pg/mg)
Cocaína	5263,5	2056,0	11,9	39605,0
AEME (<i>crack</i>)	446,2	447,3	5,7	1029,1
Cocaetileno	204,9	57,3	5,5	1424,0
Benzoilecgonina	2689,2	2193,0	10,4	23300,0
Ecgonina metil éster	308,9	107,1	6,0	1564,1
Norcocaína	188,6	105,2	5,5	828,1
Delta-9- THC	8,4	6,4	1,3	23,0
Morfina	15,5	15,5	15,5	15,5
Codeína	432,4	377,3	140,0	780,0
N-desmetil-cis-tramadol	19,4	19,4	19,4	19,4
Tramadol	92,4	92,4	92,4	92,4
Norfentanil	12,7	12,7	10,8	14,5
Fentanil	83,7	83,7	11,2	156,1
Metadona	170,0	170,0	170,0	170,0
Efedrina	5,1	5,1	5,1	5,1
Anfetamina	11,5	11,5	11,5	11,5
Metilfenidato	6,5	6,5	6,5	6,5
Sibutramina	12,1	12,1	12,1	12,1
Norcetamina (ng/mg)	151,9	5,1	0,4	450,1
Cetamina (ng/mg)	328,2	8,1	1,4	975,1
LSD	11,3	11,3	7,5	15,1
MDMA	5,5	5,5	5,5	5,5
7-aminoclonazepam	215,1	89,1	5,5	1179,5
Clonazepam	74,3	45,0	7,0	282,8
Nitrazepam	130,7	130,7	130,7	130,7
Bromazepam	1437,3	315,7	50,5	6086,6
Nordiazepam	77,1	37,2	5,2	470,2
Temazepam	15,4	10,9	5,0	34,6
Diazepam	76,4	43,4	5,1	575,2
Clobazam	887,8	48,3	10,3	4860,0
Alprazolam	14,6	11,3	6,0	37,9
Midazolam	632,6	34,2	14,9	2930,0
Zolpidem	243,1	213,5	26,8	752,4
Nortriptilina	913,6	45,0	5,1	6604,2
Amitriptilina	1600,8	75,1	8,5	14650,1
Clomipramina	1129,6	1129,6	717,8	1541,3
Desipramina	1948,3	1948,3	1646,6	2250,0
Imipramina	1404,3	972,3	8,5	3232,0
Mirtazapina	739,7	739,7	306,3	1173,0

Norfluoxetina	467,8	158,3	5,5	2857,3
Fluoxetina	1225,0	310,3	6,7	9325,4
Paroxetina	241,2	241,2	50,5	431,9
Norsertalina	1340,9	355,1	31,0	9308,3
Sertralina	1075,8	366,9	15,2	7979,5
Desmetilcitalopram	564,3	250,0	6,0	2426,3
Citalopram	2069,0	890,0	25,0	7548,9
Duloxetina	12,9	12,9	12,9	12,9
Desmetilvenlafaxina	858,6	719,0	9,8	1994,0
Venlafaxina	1255,7	834,6	17,1	3600,0
Hidroxibupropiona	533,9	267,6	5,9	2265,0
Bupropiona	67,6	35,5	15,0	212,7
mCPP	17,2	17,2	17,2	17,2
Trazodona	716,5	716,5	716,5	716,5
Haloperidol	126,0	44,1	5,2	1167,1
Clorpromazina	2552,5	97,4	93,4	7466,6
Levomepromazina	512,9	102,6	9,0	3741,6
Clozapina	7,1	7,1	7,1	7,1
Quetiapina	364,3	160,3	13,3	2099,3
Risperidona	771,3	172,3	10,7	6043,7
Olanzapina	102,3	92,4	7,9	217,9
Pregabalina (ng/mg)	1,6	1,6	1,5	1,7
Gabapentina (ng/mg)	71,0	71,0	71,0	71,0
Lamotrigina (ng/mg)	5,4	6,0	0,25	9,5
Fenobarbital (ng/mg)	3,0	3,0	3,0	3,0
Topiramato (ng/mg)	3,8	3,8	0,3	7,3
Fenitoína (ng/mg)	3,6	3,6	2,1	5,0
Carbamazepina (ng/mg)	11,3	9,5	3,9	27,5

Assim como as outras matrizes, as análises toxicológicas em cabelo também avaliaram a detecção de múltiplas SPA em uma mesma amostra de paciente. A média do número de substâncias codetectadas é 4,3, com desvio padrão de 2,5. Por outro lado, a média do número de classes diferentes detectadas é 2,6 e desvio padrão de 1,3. Vale ressaltar que para a matriz queratínica foram analisadas apenas as substâncias psicoativas. Os dados são apresentados na Figura 28.

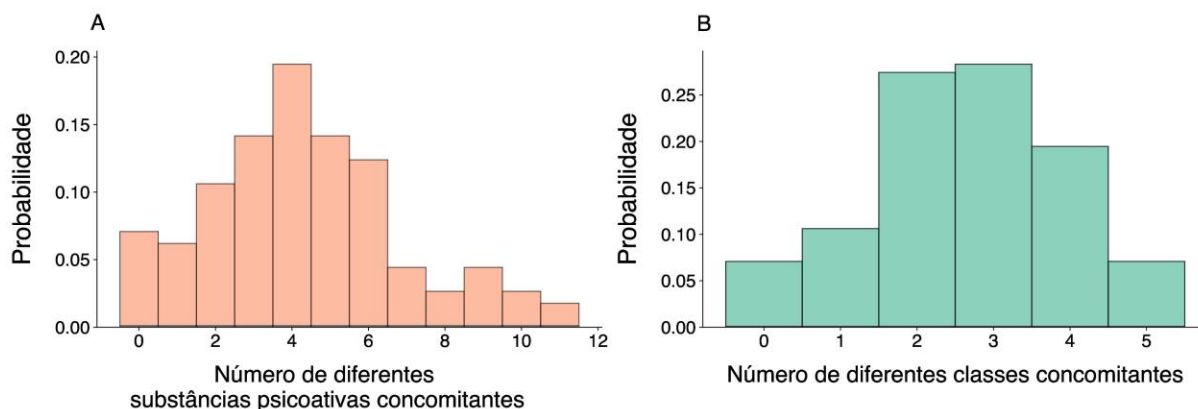


Figura 28 – Distribuição do número de (A) substâncias e (B) classes concomitantes encontradas no cabelo. A média do número de substâncias codetectadas é 4,3, com desvio padrão de 2,5. Por outro lado, a média do número de classes diferentes detectadas é 2,6 e desvio padrão de 1,3.

Assim como nas demais matrizes com a detecção de múltiplas SPA na mesma amostra de cabelo, foram analisadas as principais codetecções entre diferentes classes e substâncias apresentadas, a seguir, nas Figuras 29 e 30. Cada célula apresenta o número de vezes que duas classes e/ou substâncias foram encontradas juntas em amostras queratínicas. Para melhor visualização foram consideradas substâncias detectadas ao menos seis vezes.

Como observado nas demais matrizes, a principal ocorrência de codetecção de classes de substâncias foi a de antidepressivos associados com benzodiazepínicos, onde foram encontradas em 62 pacientes. Sequencialmente, antipsicóticos associados com benzodiazepínicos (44 x), antipsicóticos associados com antidepressivos (37 x) entre outras apresentadas na matriz abaixo.

Para as drogas de abuso, cocaína foi detectada em associação com benzodiazepínicos 15 vezes, antipsicóticos (14 x), antidepressivos (10 x), maconha (9 x) entre outros. A maconha apresentou perfil de codetecção semelhante ao apresentado pela cocaína, no entanto com maior número de codetecções para antidepressivos em vez de antipsicóticos.

Relativo às drogas sintéticas, desconsiderando a codetecção com benzodiazepínicos, a qual foi a predominante, a principal interação detectada foi com a classe de antidepressivos ISRS.

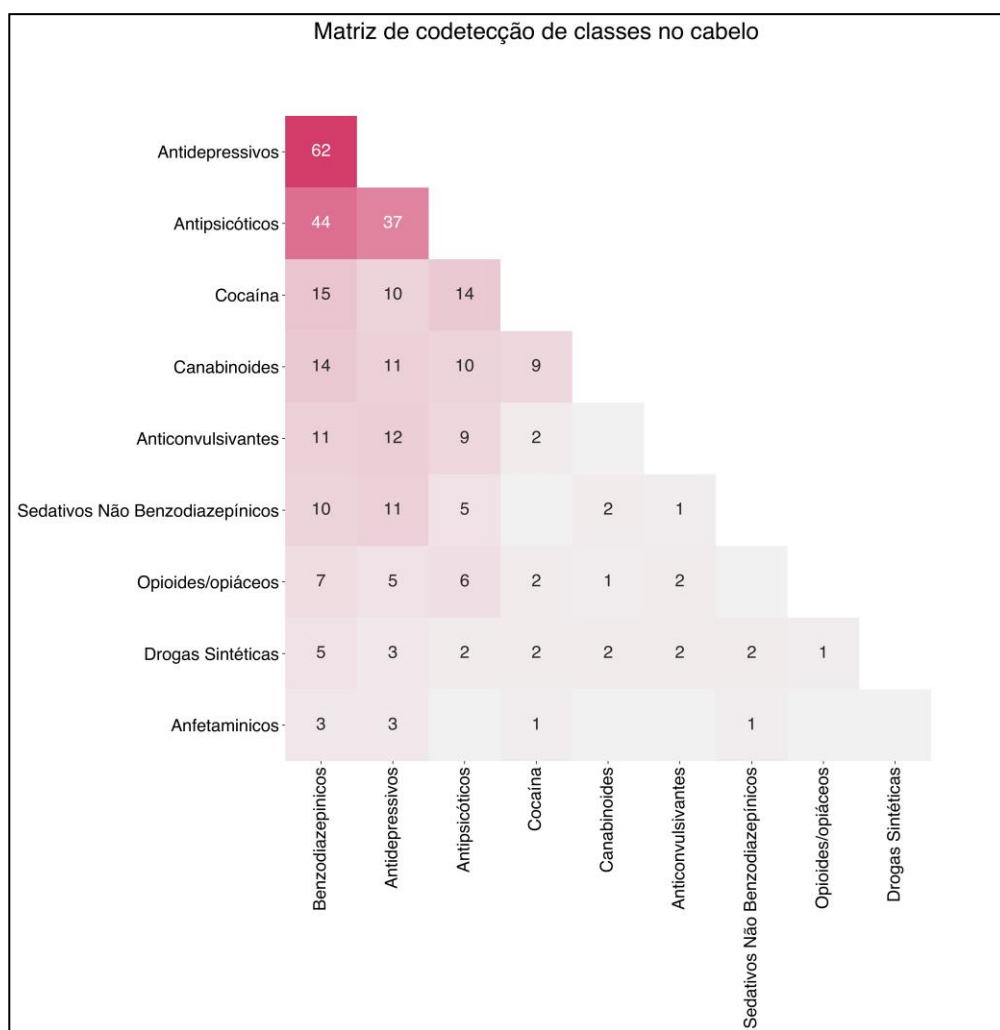


Figura 29 – Matriz de codetecção de classes de SPAs no cabelo. Cada célula apresenta o número de vezes que substâncias de duas classes foram encontradas juntas no cabelo.

Como também apresentada nas amostras de urina e sangue, a principal ocorrência de codetecção de substâncias foi a de sertralina associada com clonazepam, que foram encontradas em 23 amostras de diferentes pacientes e com haloperidol em 10 amostras. Sequencialmente, clonazepam foi a substância com maior número de codetecções sendo em sua maioria com haloperidol (20 x), levomepromazina (15 x), quetiapina (14 x), entre outras apresentadas abaixo.

Diferentes fármacos psicoativos pertencentes à mesma classe terapêutica foram codetectados, sendo os mais comuns: clonazepam e diazepam (benzodiazepínicos); sertralina e fluoxetina (antidepressivos ISRS), sertralina e amitriptilina/nortriptilina (antidepressivos ISRS e tricíclicos), haloperidol e risperidona (antipsicóticos típico e atípico), haloperidol e levomepromazina (antipsicóticos típico).

Para visualizar em tempo real todas as codetecções que uma substância fez durante a análise de amostras de cabelo, acessar o *link*: <https://alvarofrancomartins.com/post/matriz-cabelo/>. Como exemplo, a seguir, na Figura 31, é visualizado o número de codetecções para o MDMA (não identificado em outras matrizes), sendo detectadas 13 codetecções entre diferentes substâncias, sendo que as mais frequentes foram: MDA (seu metabólito), LSD (droga sintética), citalopram e fluoxetina (ISRS) e clonazepam (benzodiazepínico).

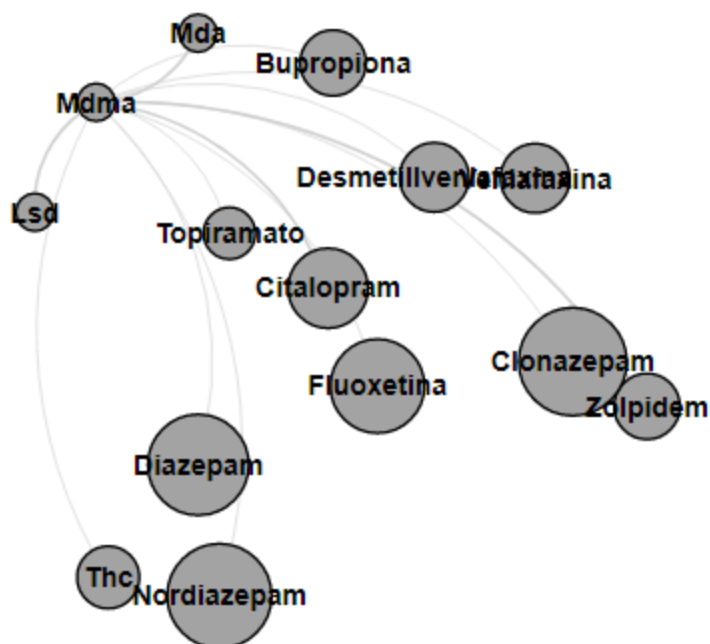


Figura 31 – Rede de interações de substâncias psicoativas e não psicoativas em cabelo (Ex: MDMA).

Confrontando os dados sociodemográficos com os resultados das amostras de cabelo, especificamente em relação ao número de diferentes classes e substâncias detectadas, o mesmo foi submetido a análise estatística. Os resultados são apresentados na Figura 32. Foi realizado o teste de hipótese de médias iguais (teste *t* de *Student*) para as distribuições dos painéis A, B e C e um teste de ANOVA para as distribuições do painel D. Considerando o número médio de substâncias, no geral, as médias não mudam muito. No entanto, encontramos um p-valor de 2.97×10^{-5} comparando as médias em relação se é a primeira tentativa de suicídio ou não (painel C). A diferença entre essa média é considerável e vai de 3.0 para pacientes na primeira tentativa até 5.0 para pacientes que já tentaram suicídio antes. Considerando o número médio de classes, as únicas médias que possuem diferença estatística (p-valor de 0.001) é em relação se é a primeira tentativa de suicídio ou não (painel C). Nesse caso, o valor da média de classes vai de 2,1 para 2,9.

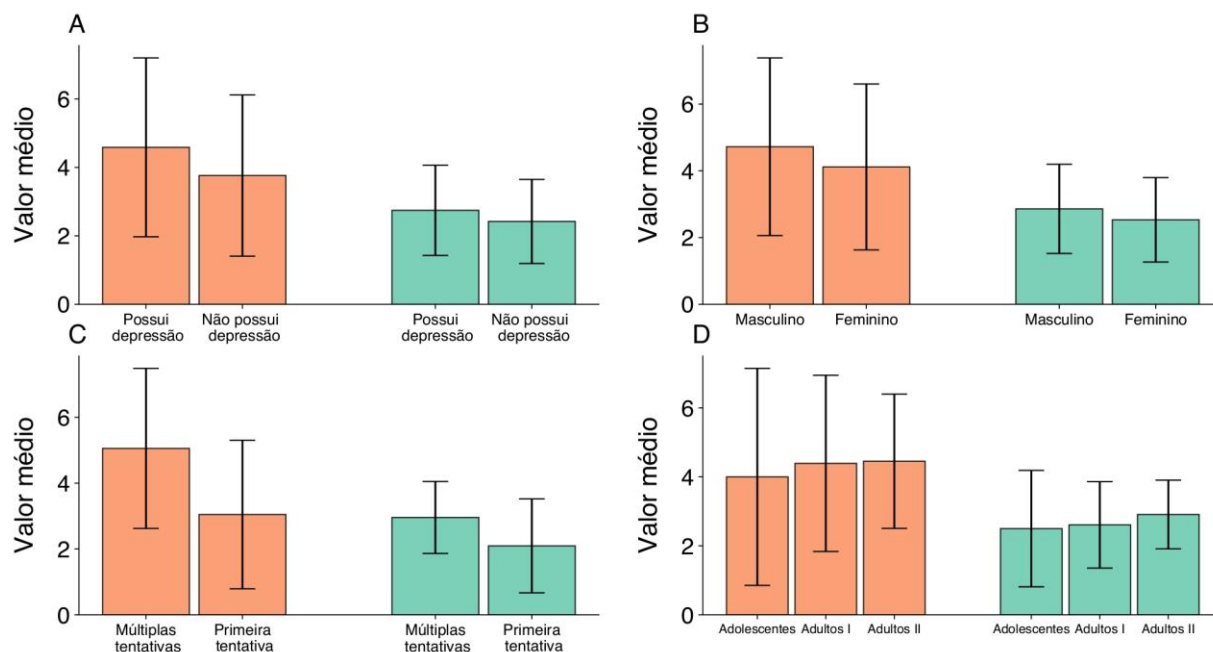


Figura 32 – Valores médios do número de substâncias (em laranja) e classes (em verde) detectadas no cabelo de pacientes (A) que possuem depressão ou não, (B) por sexo masculino e feminino, (C) se é a primeira ou múltiplas tentativas de suicídio e (D) por faixa etária.

Equiparando os dados sociodemográficos com os resultados analíticos, é apresentada na Figura 33, a porcentagem de pacientes com as variáveis (A) depressão, (B) sexo, (C) quantidade de tentativas e (D) faixa etária dentro do total de pacientes que as substâncias mostradas foram detectadas no cabelo. Foram selecionadas as substâncias que foram detectadas em pelo menos 10 pacientes.

Diferentemente do observado nas matrizes de urina e sangue, no painel A é observado que em pacientes com depressão as substâncias mais detectadas foram a AEME (marcador biológico de exposição ao *crack*), o zolpidem e a amitriptilina respectivamente. Os antidepressivos fluoxetina, nortriptilina e sertralina, assim como observado nas demais matrizes analisadas também foram detectados em mais de 70% das amostras de cabelo analisadas. O clonazepam, SPA mais detectada em amostras de cabelo apresentou distribuição semelhante entre pacientes com e sem diagnóstico de depressão.

Crack, cocaína, e a associação entre cocaína e etanol foram as drogas de abuso mais detectadas em pacientes com depressão (> 75 %) vs 60 % para maconha.

Nos pacientes não diagnosticados com depressão, a substância detectada em mais de 50% das amostras de cabelo foi o antipsicótico haloperidol, seguido pelo antipsicótico quetiapina e antidepressivo venlafaxina/desmetilvenlafaxina.

A droga de abuso mais prevalente nessa matriz para os pacientes sem diagnóstico de depressão foi a maconha com detecção em 40% dos pacientes vs 25% para cocaína e 5% para o *crack*.

No painel B, referente à distribuição por sexo, em 90% das amostras queratínicas coletadas de mulheres foi detectado o sedativo zolpidem. Sequencialmente, em porcentagens semelhantes foi identificada a exposição à amitriptilina/nortriptilina, risperidona, venlafaxina/desmetilvenlafaxina entre outros antidepressivos. Por outro lado, no sexo masculino cocaína+etanol (> 55%) e maconha foram as substâncias mais prevalentes nas análises em cabelo. A distribuição da porcentagem de cocaína entre os sexos foi próxima de 50%, já para o *crack* foi mais predominante no sexo feminino (65%).

Os resultados do painel C, mostram que o zolpidem foi a SPA mais prevalente (> 45%) em pacientes que cometeram TS, pela primeira vez acompanhada pelos antidepressivos: fluoxetina (30%) e citalopram.

Em pacientes com histórico prévio de outras TS, risperidona, venlafaxina/desmetilvenlafaxina, sertralina e haloperidol foram as substâncias determinadas em mais de 80% das amostras de cabelo desse grupo. Analisando as drogas de abuso, cocaína e *crack* foram detectadas com maior frequência em pacientes com histórico de múltiplas TS (> 75%), em sequência cocaína+etanol e maconha (70%). No grupo de pacientes com relato de primeira TS, a droga de abuso mais detectada foi a maconha (30%), seguida pelo uso concomitante de cocaína e etanol (> 20%).

O perfil de detecção e distribuição referente à idade apresentado no painel D mostra que em adolescentes as três substâncias mais detectadas em matriz queratínica de cabelo foram: risperidona, fluoxetina e haloperidol, perfil diferente do observado em matriz hematoide. Entre as drogas de abuso, a maconha foi a mais detectada nesse grupo. Cocaína e *crack* não foram detectadas nas amostras de cabelo de adolescentes participantes deste estudo.

No grupo de idade denominado de “adulto I” (20 a 39 anos), cocaína, *crack*, cocaína+etanol, venlafaxina/desmetilvenlafaxina e THC (maconha) foram as principais substâncias detectadas, correspondendo a três drogas de abuso e um fármaco antidepressivo. Por outro lado, no grupo “adulto II” (40 a 59 anos), o antidepressivo amitriptilina/nortriptilina e o sedativo zolpidem foram as substâncias mais identificadas. Referente às drogas de abuso detectadas, maconha (15%), cocaína+etanol (12%) e *crack* (11%) tiveram prevalência semelhante nesse grupo.

Nos pacientes classificados como idosos (> 59 anos), o antidepressivo tricíclico amitriptilina e o ISRS citalopram foram as substâncias mais detectadas. Referente às drogas de abuso, não foram detectadas as drogas de abuso mais prevalentes em outras faixas de idade.

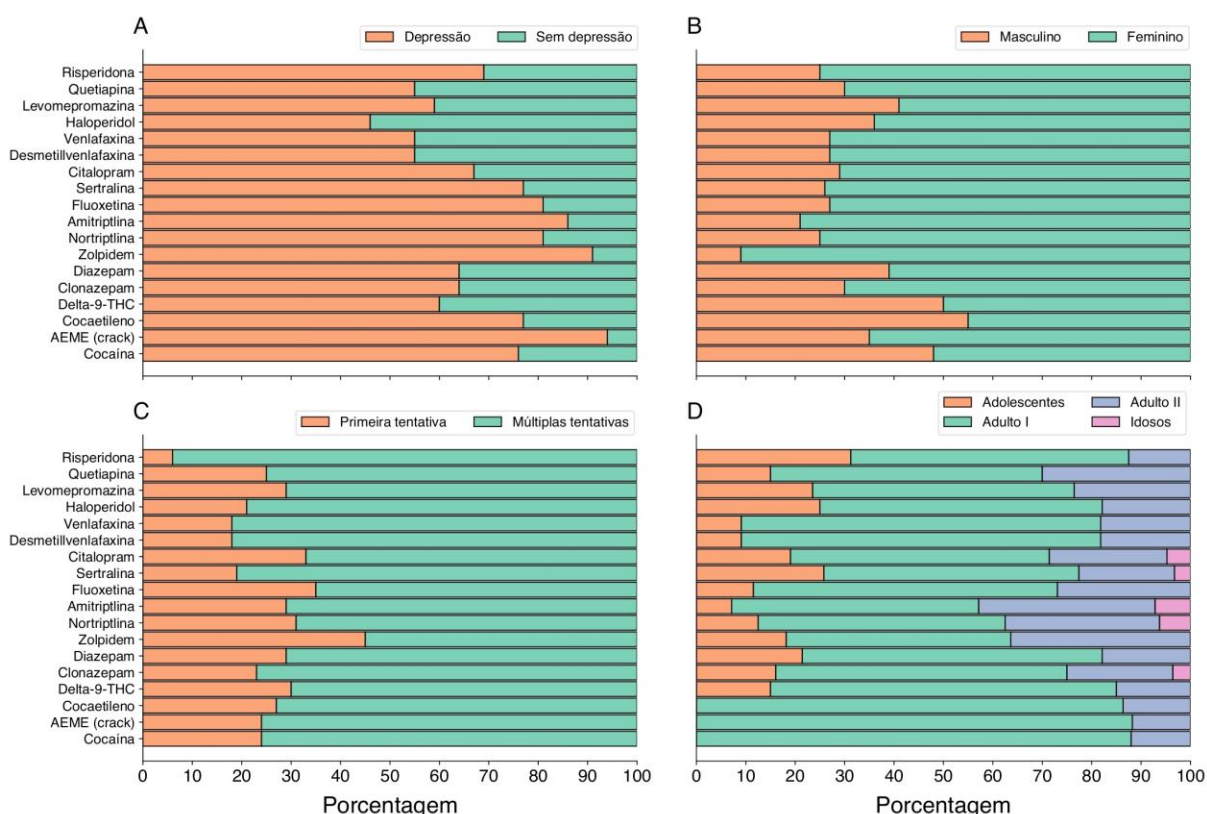


Figura 33 – Porcentagem de pacientes com as variáveis (A) depressão, (B) sexo, (C) quantidade de tentativas e (D) faixa etária dentro do total de pacientes que as SPAs mostradas foram detectadas no cabelo. Selecionamos substâncias que foram detectadas em pelo menos 10 pacientes.

Com os resultados das análises de até cinco segmentos de cabelo (1,5 cm/segmento) dos pacientes que consentiram disponibilizar as amostras, os resultados foram analisados por classe e por substância psicoativa selecionando as

mais prevalentes de acordo com os resultados apresentados. As análises foram feitas considerando o percentual relativo do primeiro segmento (E ou o mais distal) em relação ao último segmento (A) objetivando monitorar o perfil de exposição das SPA ao longo de até 7,5 meses. Na Figura 34, é apresentado o gráfico de variação percentual para antidepressivos em 193 segmentos de cabelo. Cada ponto representa uma variação percentual da substância relativa ao primeiro segmento (E). Esse primeiro segmento depende de quando a substância começou a ser detectada ou da quantidade de segmentos de cabelo que o paciente possuía. Aqui apresentamos a variação da substância até a época mais recente à tentativa de suicídio (ou seja, segmento A). Notamos na Figura 34 (canto direito inferior) que a maioria dos pacientes (56,5%) aumentou ou continuou com o mesmo padrão de exposição (o valor da variação de antidepressivos no segmento A é maior ou igual a zero). Por outro lado, 43,5% dos pacientes diminuíram o perfil de dosagem ao longo de 7,5 meses.

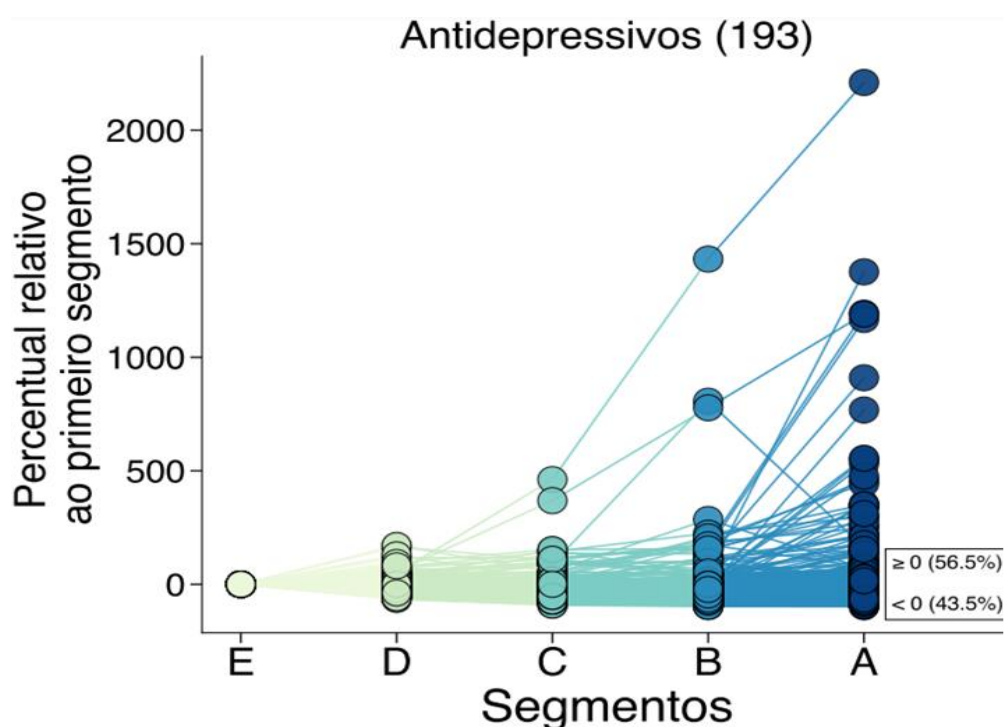


Figura 34 – Variação percentual de antidepressivos em 193 segmentos de cabelo. Notamos na Figura que a maioria (56,5%) dos pacientes aumentou ou continuou com o mesmo padrão de administração (o valor da variação de antidepressivos no segmento A é maior ou igual a zero). Por outro lado, 43,5% dos pacientes diminuíram a dose (variação no segmento A é menor que zero).

Na Figura 35, é apresentado o gráfico de variação percentual para os benzodiazepínicos em 161 segmentos de cabelo. Notamos que a maioria dos pacientes (52,8%) aumentou ou continuou com o mesmo padrão de exposição (o valor da variação de benzodiazepínicos no segmento A é maior ou igual a zero). Entretanto, 47,2% dos pacientes diminuiram o perfil de dosagem ao longo de 7,5 meses (variação no segmento A é menor que zero).

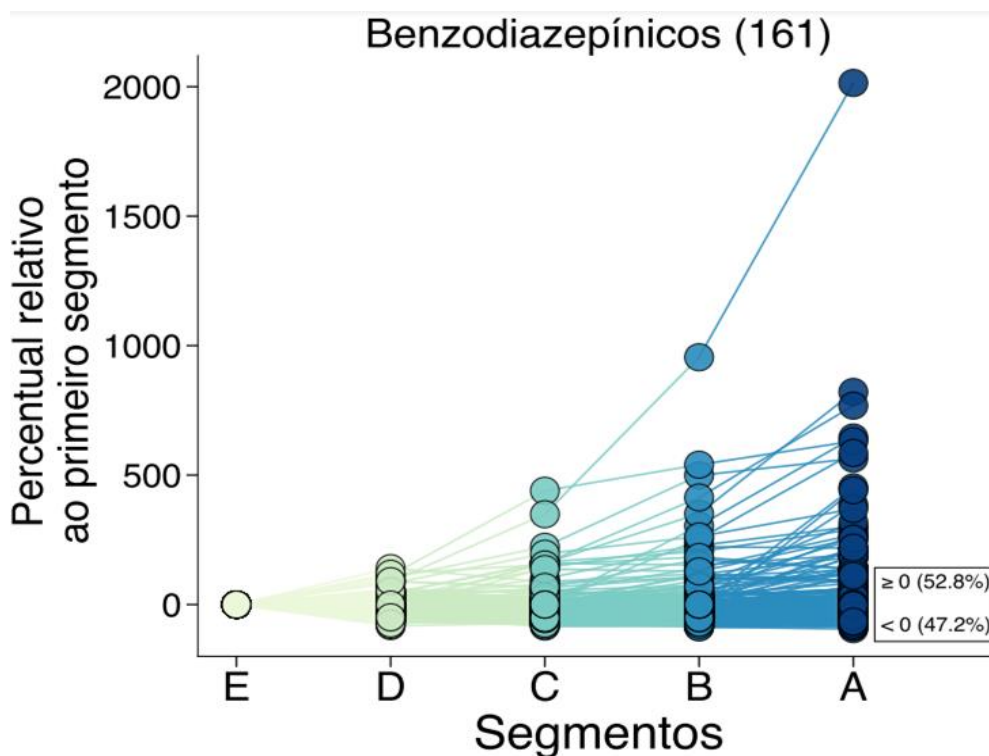


Figura 35 – Variação percentual de benzodiazepínicos em 161 segmentos de cabelo. Notamos na Figura que a maioria (52,8%) dos pacientes aumentou ou continuou com o mesmo padrão de administração. Por outro lado, 47,2% dos pacientes diminuiram o padrão de administração.

Na Figura 36, é apresentado o gráfico de variação percentual para os antipsicóticos em 71 segmentos de cabelo. Como resultado, a maioria dos pacientes (59,2%) aumentou ou continuou com o mesmo padrão de exposição. Já 40,8% dos pacientes diminuiram o perfil de dosagem de antipsicóticos ao longo de 7,5 meses.

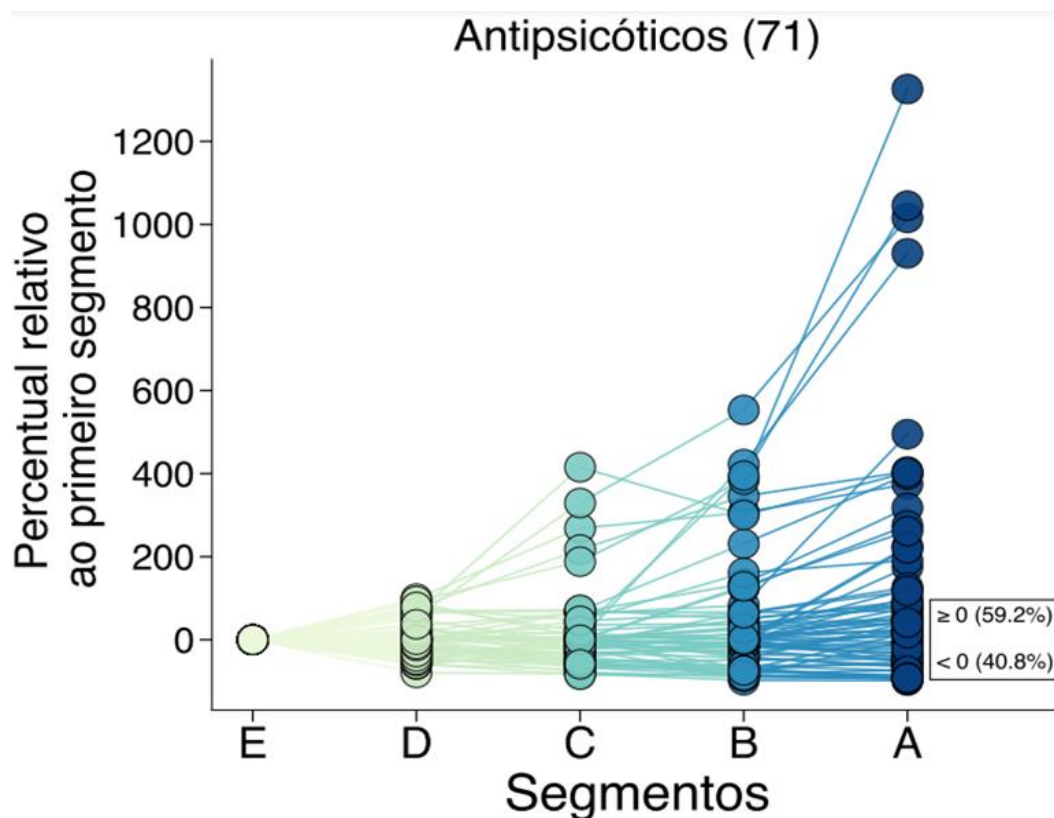


Figura 36 – Variação percentual de antipsicóticos em 71 segmentos de cabelo. Notamos na Figura que a maioria (59,2%) dos pacientes aumentou ou continuou com o mesmo padrão de administração. Por outro lado, 40,8% dos pacientes diminuíram o padrão de administração.

Na Figura 37, é apresentado o gráfico de variação percentual para cocaína em 88 segmentos de cabelo. Como resultado, a maioria dos pacientes (84,1%) diminuiu o padrão de exposição à cocaína. Já 15,9% dos pacientes aumentaram ou continuaram com o mesmo padrão de consumo de cocaína durante 7,5 meses anterior a última TS

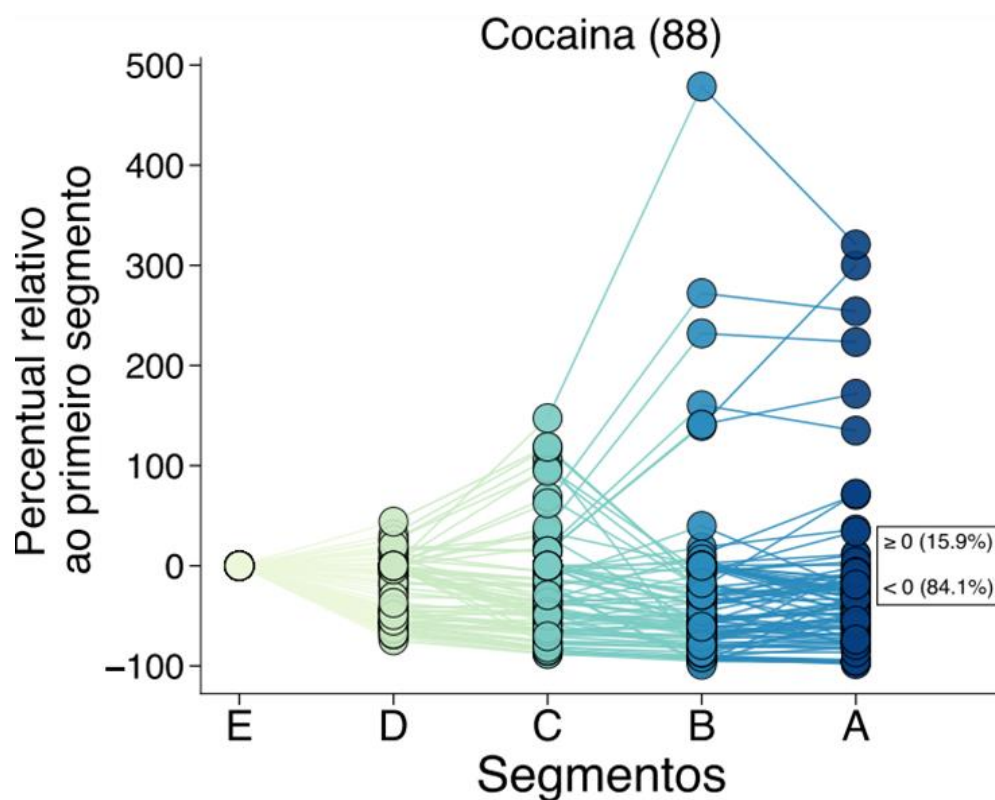


Figura 37 – Variação percentual de cocaína e seus metabólitos em 88 segmentos de cabelo. Notamos na Figura que a minoria (15,9%) dos pacientes aumentou ou continuou com o mesmo padrão de consumo. Por outro lado, 84,1% dos pacientes diminuíram o padrão de consumo de cocaína.

A seguir, na Figura 38, é apresentado o gráfico de variação percentual para canabinoides em 17 segmentos de cabelo. Como resultado, a maioria dos pacientes (58,8%) diminuiu o padrão de exposição à maconha. Já 41,2% dos pacientes aumentaram ou continuaram com o mesmo padrão de consumo de maconha.

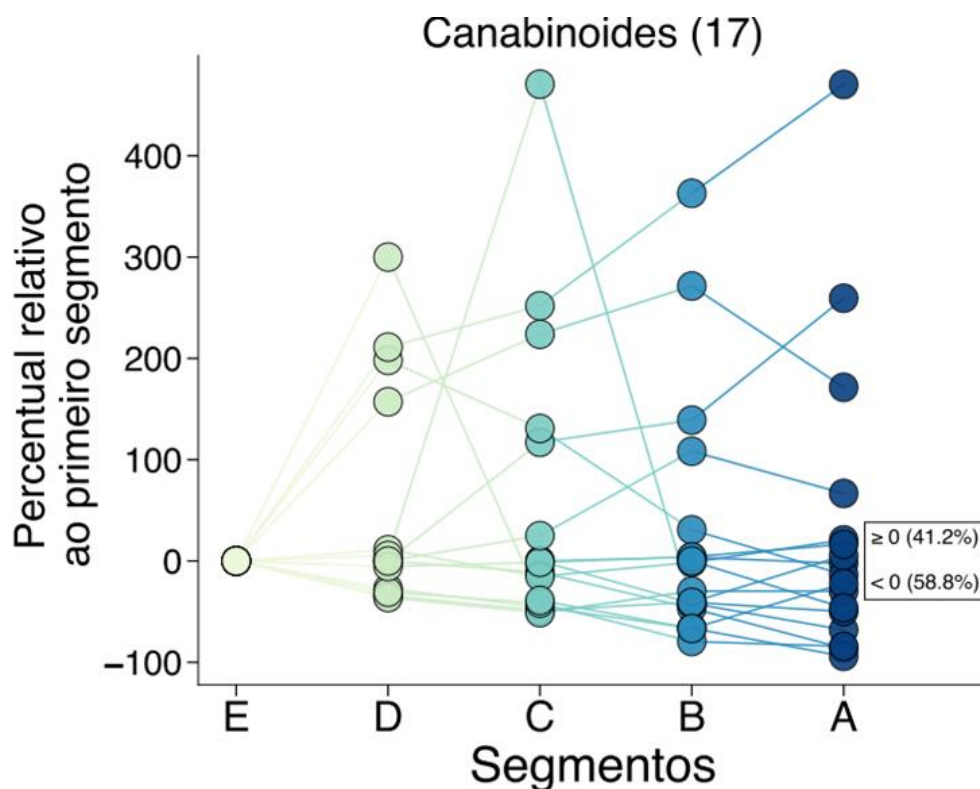


Figura 38 – Variação percentual de canabinoides (THC) em 17 segmentos de cabelo. Notamos na Figura que a minoria (41,2%) das pessoas aumentou ou continuou com o mesmo padrão de consumo. Por outro lado, 58,8% dos pacientes diminuiram o padrão de consumo de canabinoides.

A seguir, será apresentado o gráfico de variação percentual para as principais SPAs utilizando os mesmos critérios de interpretação das análises acima. O clonazepam foi analisado em 47 segmentos de cabelo. Cada ponto representa uma variação percentual da substância relativa ao primeiro segmento (E). Esse primeiro segmento depende de quando a substância começou a ser detectada ou da quantidade de segmentos de cabelo que o paciente possuía. Aqui apresentamos a variação da substância até a época mais recente à tentativa de suicídio (ou seja, segmento A). Notamos na Figura 39 que a maioria dos pacientes (57,4%) aumentou ou continuou com o mesmo padrão de exposição (o valor da variação de clonazepam no segmento A é maior ou igual a zero). Por outro lado, 42,6% dos pacientes diminuiram o perfil de dosagem ao longo de 7,5 meses.

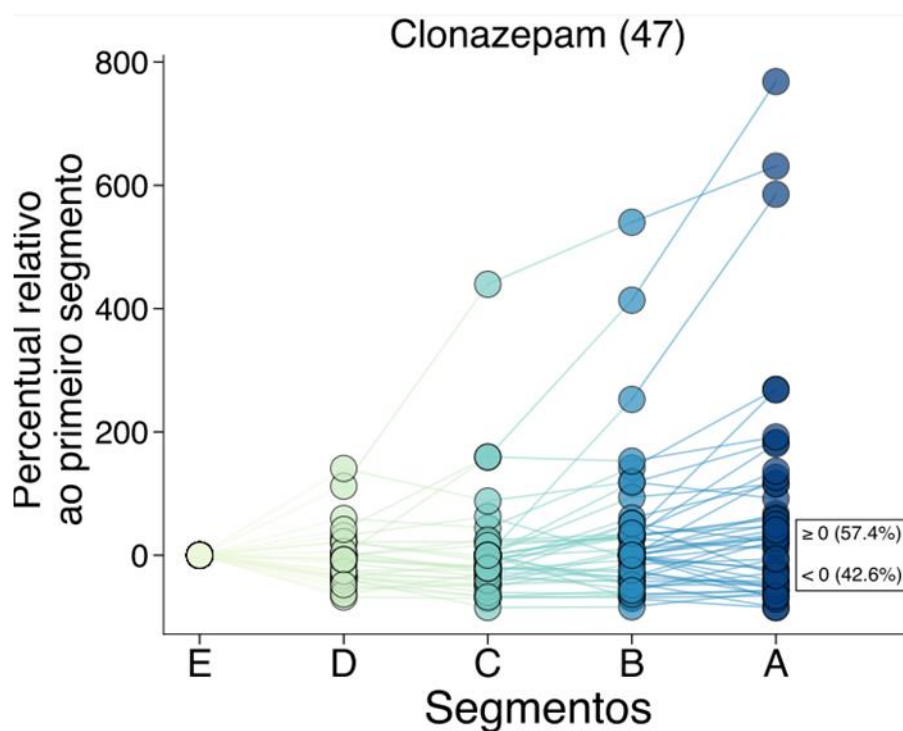


Figura 39 – Variação percentual de Clonazepam em 47 segmentos de cabelo. Notamos na Figura que a maioria (57,4%) dos pacientes aumentou ou continuou com o mesmo padrão de administração. Por outro lado, 42,6% dos pacientes diminuíram o padrão de administração.

A seguir, é apresentado, na Figura 40, o gráfico de variação percentual para sertralina em 28 segmentos de cabelo. Como resultado, a maioria dos pacientes (53,6%) diminuiu o padrão de exposição à sertralina. Já 46,4% dos pacientes aumentaram ou continuaram com o mesmo padrão de consumo de sertralina.

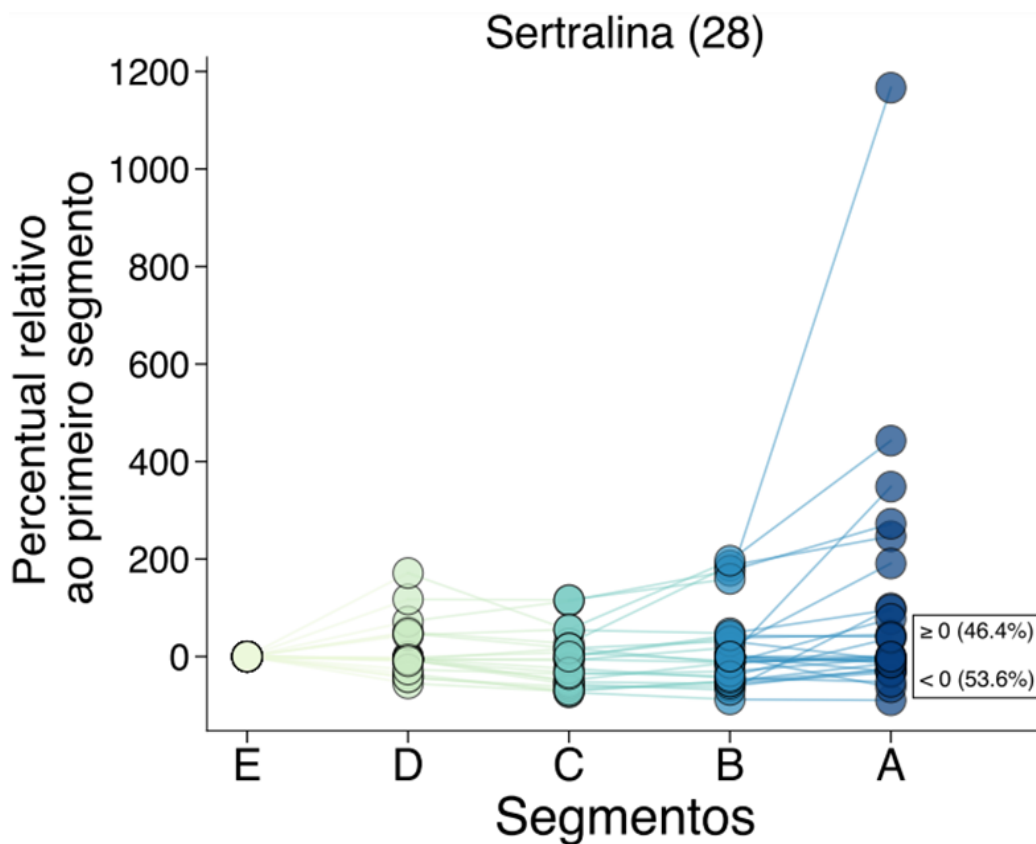


Figura 40 – Variação percentual de Sertralina em 28 segmentos de cabelo. Notamos na Figura que a minoria (46,4%) dos pacientes aumentou ou continuou com o mesmo padrão de administração. Por outro lado, 53,6% dos pacientes diminuíram o padrão de administração.

Em sequência, é apresentado o gráfico de variação percentual para o diazepam em 22 segmentos de cabelo. O resultado diferente do apresentado para o clonazepam, a maioria dos pacientes (59,1%) diminuiu o padrão de exposição ao diazepam. Já 40,9% dos pacientes aumentaram ou continuaram com o mesmo padrão de consumo de diazepam. Os dados descritos estão na Figura 41.

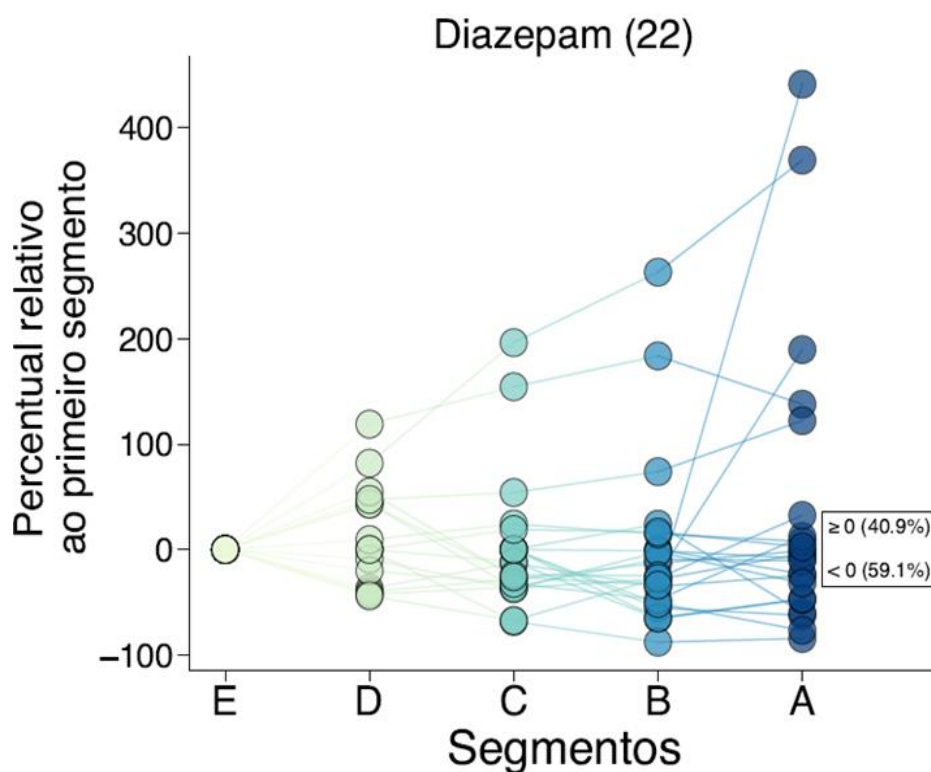


Figura 41 – Variação percentual de Diazepam em 22 segmentos de cabelo. Notamos na Figura que a minoria (40,9%) dos pacientes aumentou ou continuou com o mesmo padrão de administração. Por outro lado, 59,1% dos pacientes diminuíram o padrão de administração.

O haloperidol foi analisado em 23 segmentos de cabelo. Notamos na Figura 42 que a maioria dos pacientes (52,2%) aumentou ou continuou com o mesmo padrão de exposição ao haloperidol. Por outro lado, 47,8% dos pacientes diminuíram o perfil de dosagem ao longo de 7,5 meses.

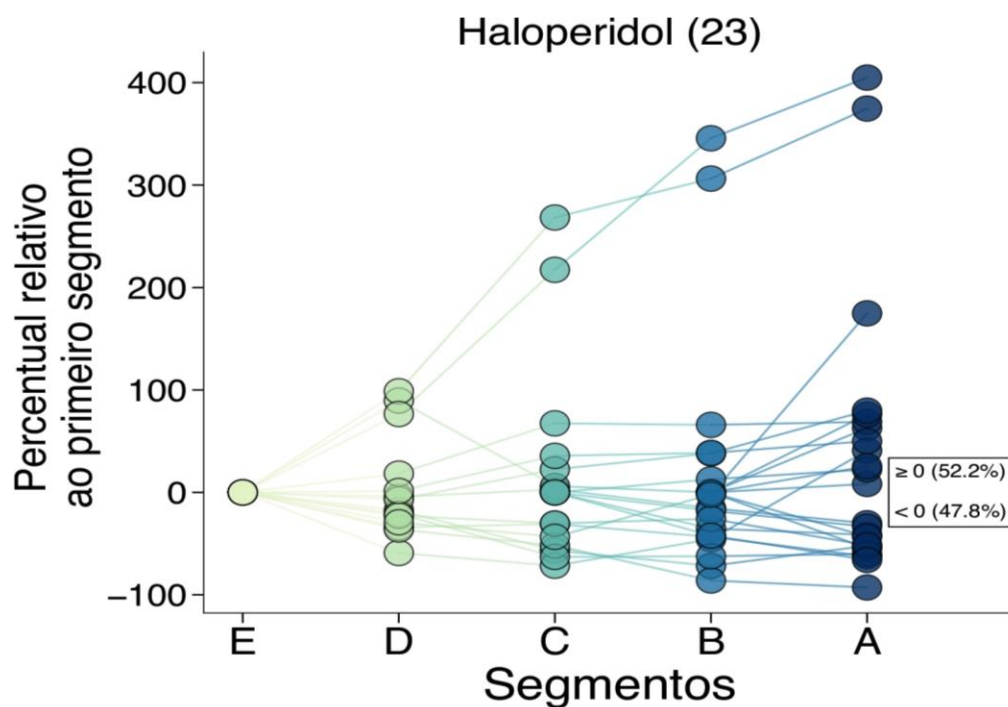


Figura 42 – Variação percentual de haloperidol em 23 segmentos de cabelo.

As Figuras 43,44 e 45, a seguir, mostram o gráfico de variação percentual dos antidepressivos: fluoxetina, citalopram e amitriptilina.

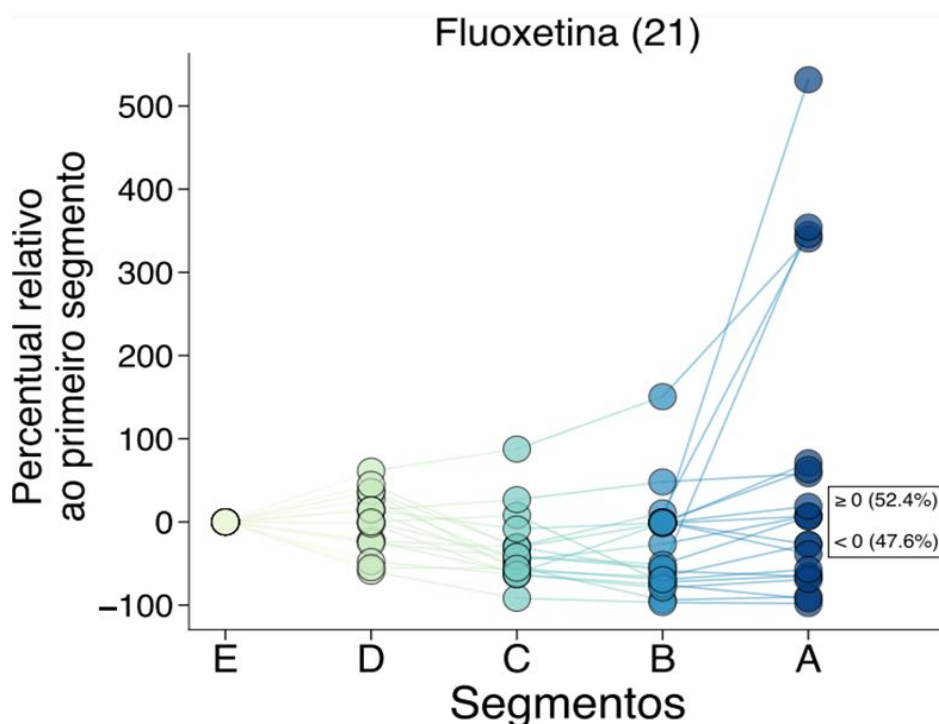


Figura 43 – Variação percentual de Fluoxetina em 21 segmentos de cabelo. Notamos na Figura que a maioria (52,4%) dos pacientes aumentou ou continuou com o mesmo padrão de administração. Por outro lado, 47,6% dos pacientes diminuíram o padrão de administração.

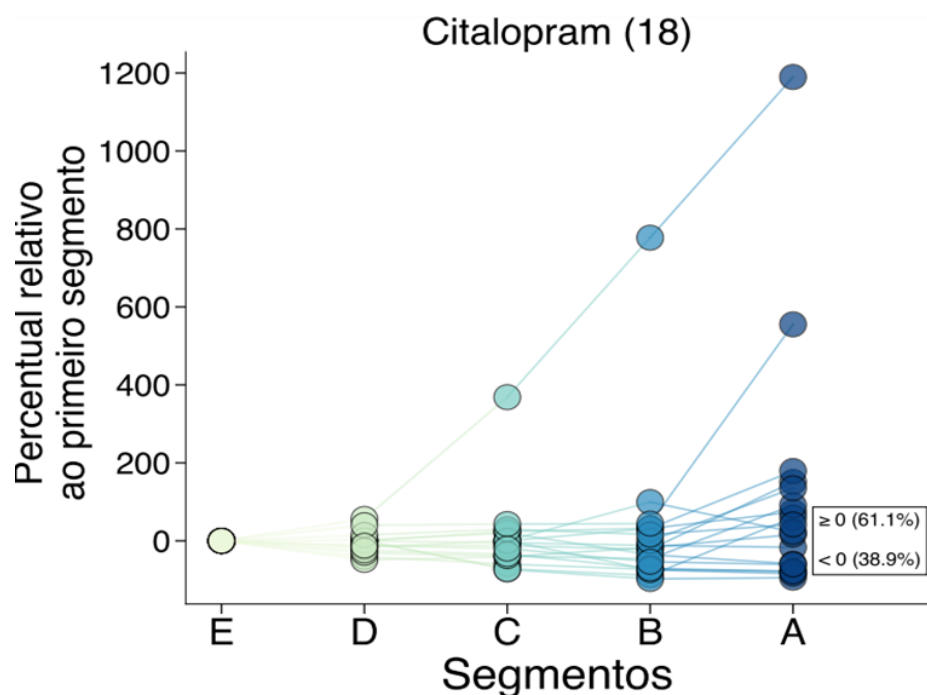


Figura 44 – Variação percentual de Citalopram em 18 segmentos de cabelo. Notamos na Figura que a maioria (61,1%) dos pacientes aumentou ou continuou com o mesmo padrão de consumo de citalopram. Por outro lado, 38,9% dos pacientes diminuiram a exposição ao citalopram.

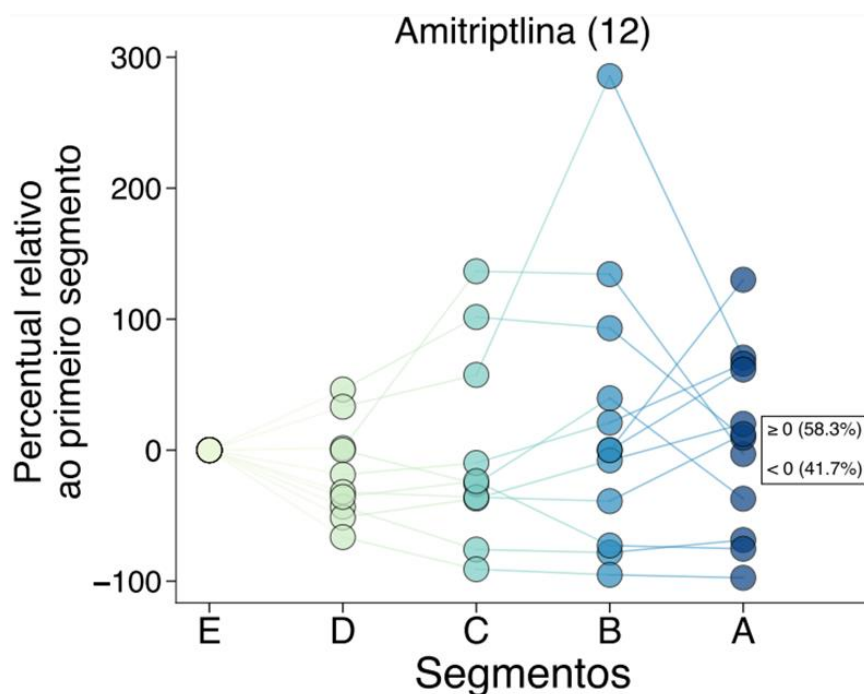


Figura 45 – Variação percentual de amitriptilina em 12 segmentos de cabelo. Notamos na Figura que a maioria (58,3%) dos pacientes aumentou ou continuou com o mesmo padrão de administração de amitriptilina. Por outro lado, 41,7% dos pacientes diminuiram o padrão de administração de amitriptilina.

Outro resultado obtido com as análises dos segmentos de cabelo dos pacientes é a monitorização individual de cada paciente frente ao perfil histórico ao longo de 7,5 meses de exposição a diferentes SPA. Os resultados, a seguir, mostram as principais condições de exposição ao longo de 7,5 meses detectadas em amostras de cabelo de pacientes atendidos na UER HC Unicamp em decorrência de TS. As análises foram feitas considerando o percentual relativo do primeiro segmento (E) em relação ao último segmento (A) objetivando monitorar o perfil de exposição das SPA de forma individual para cada paciente.

Na Figura 46, é apresentado o gráfico de variação percentual para uma paciente do sexo feminino de 59 anos de idade atendida na UER HC Unicamp em decorrência de T.S, onde foram detectados em matriz biológica de cabelo em todos os segmentos (A-E) 4 SPA e um metabólito. Considerando o critério de avaliação descrito anteriormente, a variação percentual relativa de todas as substâncias determinadas do primeiro segmento (E) até a época mais recente à tentativa de suicídio (A), observa-se uma diminuição do padrão de exposição da paciente em mais de 75% para todas as SPA ao longo de 7,5 meses, sugerindo se tratar de um perfil típico de descontinuação do uso das SPA determinadas.

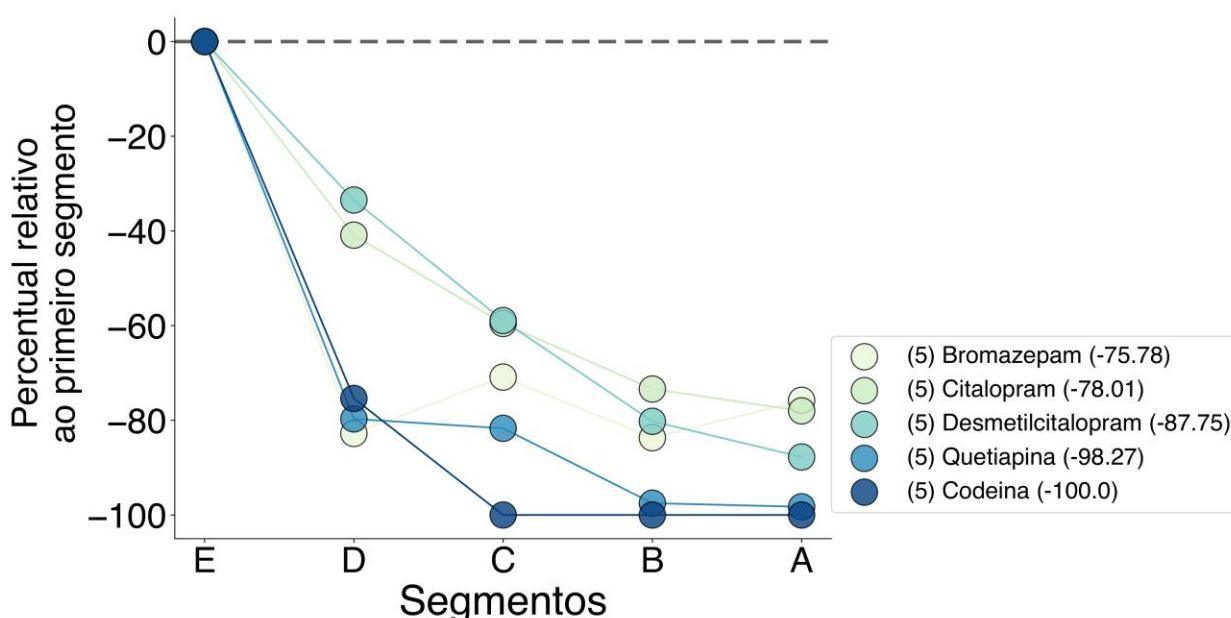


Figura 46 – Variação percentual de todas as substâncias detectadas nos segmentos de cabelo de um paciente. Cada ponto representa uma variação percentual da substância relativa ao primeiro segmento (E). O painel à direita mostra o nome de todas as substâncias detectadas. O número em parênteses antes do nome da substância se refere à quantidade de segmentos na qual essa substância foi

detectada. Se a substância foi detectada desde o segmento E, então, o valor entre parênteses é 5. No caso da Figura acima, temos todos com 5 segmentos. A variação da concentração da substância no segmento A é mostrado no valor em parênteses após o nome da substância. Notamos, portanto, que o paciente diminuiu a exposição de todas as substâncias.

Na Figura 47, a seguir, é apresentado o gráfico de variação percentual para um paciente do sexo masculino de 19 anos de idade atendido na UER HC Unicamp em decorrência de T.S, onde foram detectados em matriz de cabelo em todos os segmentos (A-E) 3 SPA e um metabólito. Para o presente caso, observa-se que o paciente manteve o padrão de uso do antidepressivo citalopram durante todo período analisado. Por outro lado, houve um aumento no padrão de consumo de maconha (470%) juntamente com o antipsicótico haloperidol (374%).

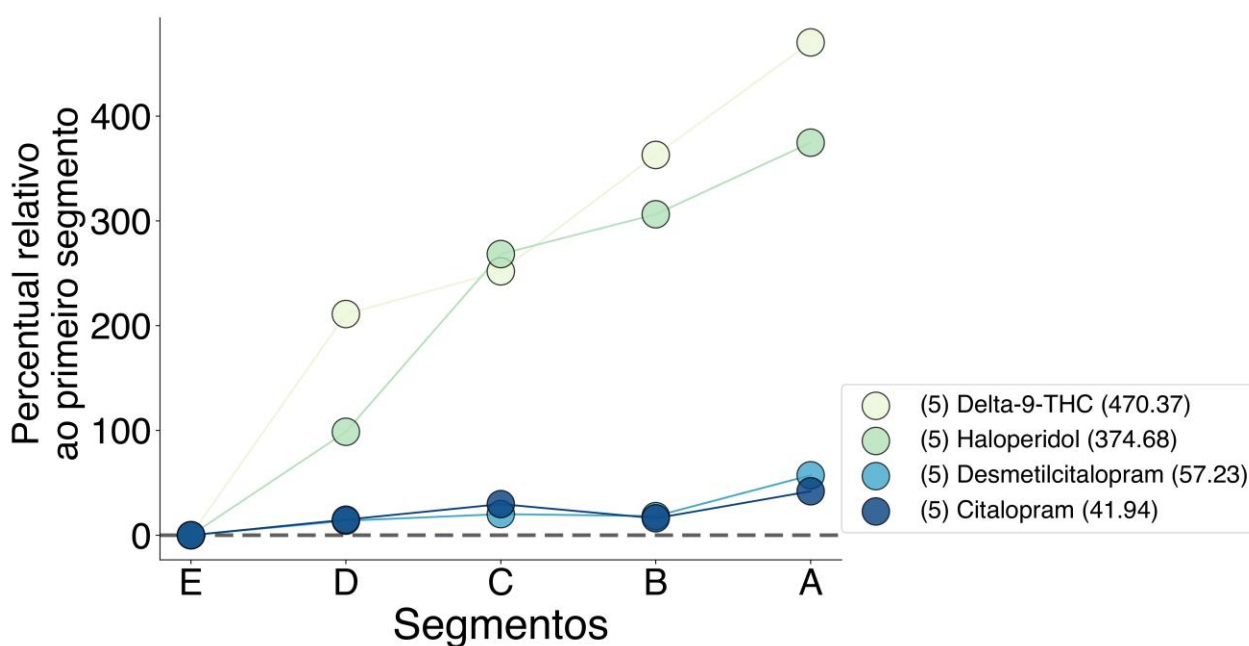


Figura 47 – Variação percentual de quatro substâncias psicoativas detectadas nos cinco segmentos de cabelo de um paciente do sexo masculino de 19 anos de idade.

No próximo caso, ilustrado pela Figura 48, o gráfico de variação percentual para uma paciente do sexo feminino de 14 anos de idade atendida em decorrência de T.S, onde foram detectados em matriz de cabelo em todos os segmentos (A-E) 6 SPA e dois metabólitos. O resultado obtido do presente caso verifica-se que o paciente vem diminuindo o padrão de uso do antidepressivo sertralina e dos antipsicóticos risperidona e haloperidol. Observa-se que o paciente começou a aumentar significativamente o padrão de consumo de olanzapina e lamotrigina

(antipsicótico e anticonvulsivante/estabilizador de humor respectivamente) 4,5 meses antes da TS (segmento C) em que foram coletadas as amostras submetidas a essa análise. O resultado descrito sugere a substituição de medicamentos para uma nova proposta terapêutica, ou ajuste da posologia de todos os fármacos psicoativos.

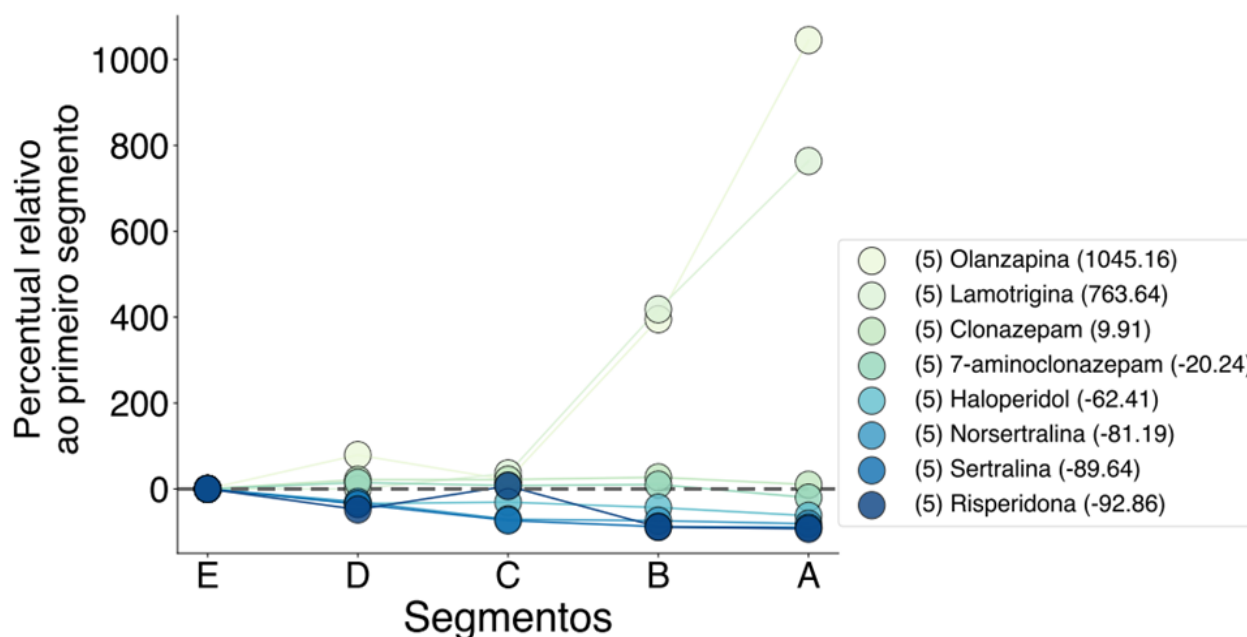


Figura 48 – Variação percentual de oito substâncias psicoativas detectadas nos cinco segmentos de cabelo de um paciente do sexo feminino de 14 anos de idade.

No caso a seguir (Figura 49), o gráfico de variação percentual de exposição à SPA de uma paciente do sexo feminino de 39 anos de idade onde foi detectada em todos os segmentos de cabelo (A-E) 1 SPA (*crack/cocaína*) e todos seus metabólitos (também com uso concomitante de etanol). Não foram detectados fármacos psicoativos ou outras drogas de abuso neste caso. Observa-se que a paciente vem diminuindo o padrão de consumo de *crack/cocaína* (> 70%) ao longo de 7,5 meses, sem auxílio terapêutico/farmacológico, sugerindo se tratar de um perfil típico de descontinuação do uso da droga de abuso.

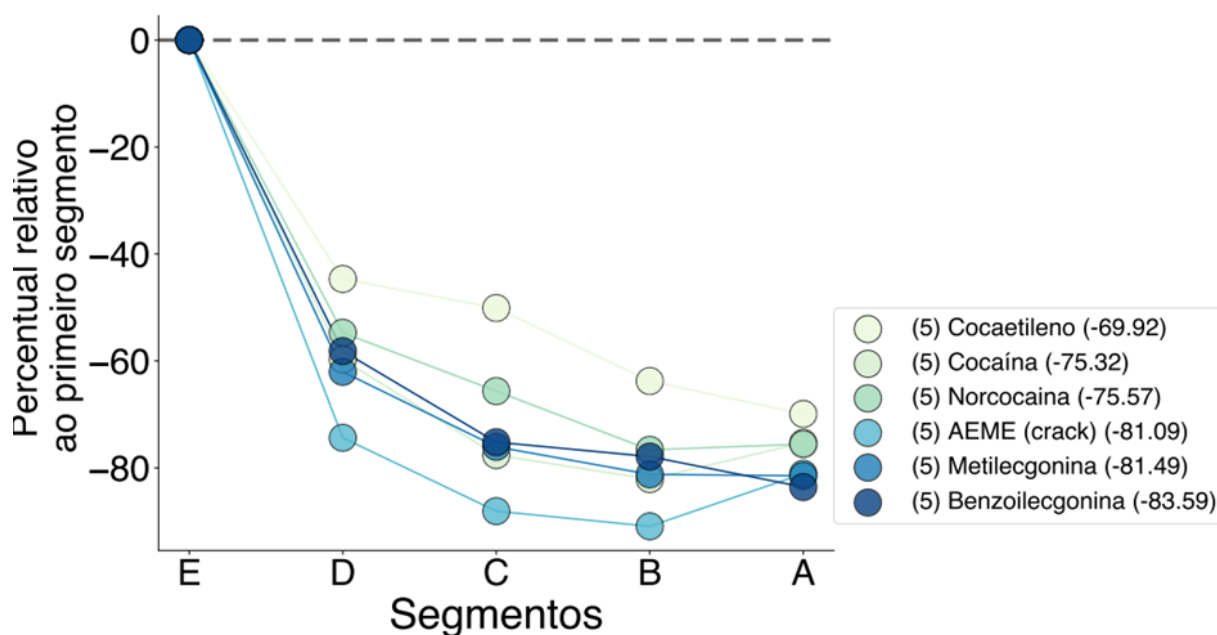


Figura 49 – Variação percentual da exposição isolada de crack/cocaína e seus metabólitos, totalizando seis substâncias detectadas nos cinco segmentos de cabelo de um paciente do sexo feminino de 39 anos de idade.

O próximo caso é semelhante ao caso apresentado anteriormente, no entanto existe a detecção de crack/cocaína concomitantemente com fármacos psicoativos. Neste gráfico (Figura 50) de variação percentual de exposição à SPA de uma paciente do sexo feminino de 37 anos de idade onde foi detectado em todos os segmentos de cabelo (A-E) crack/cocaína (e seus metabólitos), diazepam (e metabólito) e clorpromazina. Nota-se que a paciente vem diminuindo o padrão de consumo de crack/cocaína (> 60 %); manteve o padrão de exposição do benzodiazepínico diazepam e aumentou consideravelmente no último mês a utilização do antipsicótico clorpromazina (494 %).

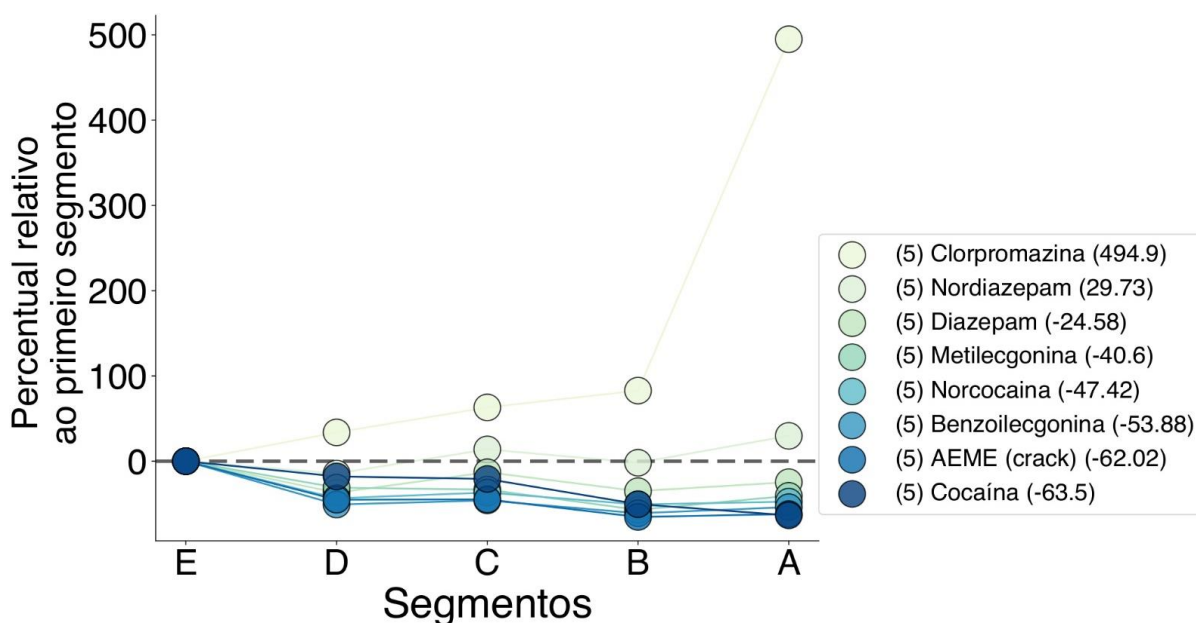


Figura 50 – Variação percentual de oito substâncias psicoativas detectadas nos cinco segmentos de cabelo de um paciente do sexo feminino de 37 anos de idade.

O último caso individual a ser apresentado mostra a variação percentual de todas as substâncias detectadas nos segmentos de cabelo de um paciente do sexo masculino de 16 anos de idade. Lembrando que o painel à direita mostra o nome de todas as substâncias detectadas, e o número em parênteses antes do nome da substância se refere à quantidade de segmentos na qual essa substância foi detectada. Se a substância foi detectada desde o segmento E, então, o valor entre parênteses é 5. No caso da Figura 51 a seguir, temos a determinação de 6 SPA e 3 metabólitos, dos quais as SPA zolpidem, clonazepam, THC, citalopram e seus metabólitos foram detectadas nos 5 segmentos; LSD detectada em 3 segmentos (C-A) e MDMA e seu metabólito MDA detectada em dois segmentos (B-A). A variação da concentração da substância no segmento A é mostrado no valor em parênteses após o nome da substância.

Notamos, portanto, que para esse paciente, o mesmo segue padrão de consumo constante de clonazepam com uma leve tendência de aumento ao longo do último 1,5 mês, perfil semelhante observado para o uso das drogas de abuso maconha e LSD. Referente ao consumo de maconha, no segmento C houve um aumento significativo do consumo, diminuindo e estabilizando nos respectivos segmentos B e A. Para o antidepressivo citalopram, ocorreu uma diminuição superior a 90% referente ao primeiro segmento, no entanto, o mesmo começa a

diminuir a partir dos segmentos B e A, respectivamente. Por fim, a exposição ao MDMA ocorre na janela de detecção referente ao segmento B (três meses antes da TS) com perfil de diminuição da exposição no mês seguinte.

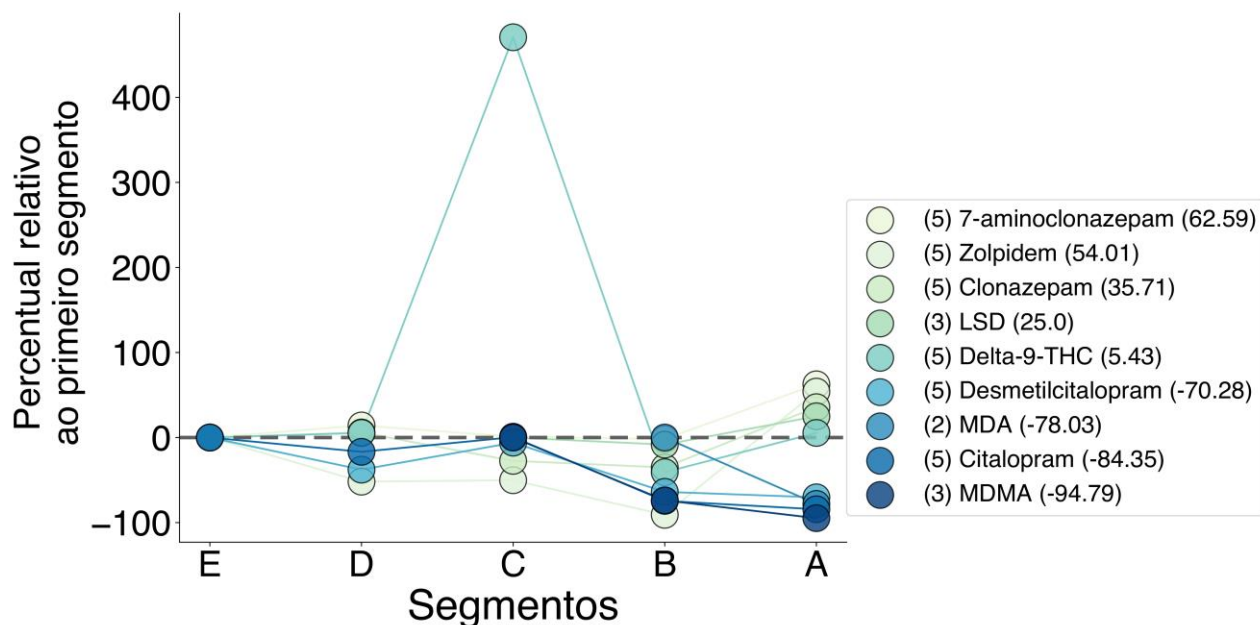


Figura 51 – Variação percentual de seis substâncias psicoativas detectadas em cinco segmentos de cabelo, duas substâncias detectadas em três segmentos e uma substância detectada em dois segmentos de um paciente do sexo masculino de 16 anos de idade.

5. DISCUSSÃO

A Toxicologia como ciência milenar que é já era praticada indiretamente pelos primeiros seres humanos que usavam de seu conhecimento “prático” ao utilizarem os extratos de plantas, metais pesados, assim como venenos de animais para caçar, cometer homicídios e como arma de destruição em massa nas guerras. É uma ciência completa que apesar da ausência de registros oficiais, desde os primórdios da humanidade, é notória a evidência que a Toxicologia acompanha a própria história da civilização até os dias atuais, sendo uma ciência de ampla relevância para a população e saúde pública (23,79).

Em sua abrangente área de conhecimento, duas de suas áreas são destaques com enorme aplicação neste trabalho, a Toxicologia Clínica e a Toxicologia Analítica. O atendimento ao paciente intoxicado, promovendo o diagnóstico clínico culminando no uso de métodos gerais ou específicos de suporte, incluindo o uso de antídotos para tratar as intoxicações e garantir a manutenção da vida cabe à Toxicologia Médica ou Clínica exercerem essas atividades (23). Atuando em conjunto com a área clínica, destaca-se a Toxicologia Analítica através da aplicação de métodos de identificação e quantificação de xenobióticos ou seus produtos de metabolismo, ou de qualquer alteração biológica relacionada com a exposição a esses agentes, em amostras biológicas (3). As análises toxicológicas tem como base a interação de conhecimentos entre a Toxicologia e a Química Analítica, sendo esta através das várias tecnologias modernas disponíveis para a determinação inequívoca de xenobióticos clássicos e principalmente das novas substâncias psicoativas, um fenômeno global proveniente do modo de vida do homem moderno (3,23,80).

Em cumprimento aos objetivos propostos neste projeto, a Toxicologia Clínica e Analítica representadas aqui pelo CIATox de Campinas com sua equipe multiprofissional atuaram em conjunto fornecendo: diagnóstico clínico, diagnóstico laboratorial de emergência e exploratório em diferentes matrizes biológicas; e o tratamento de pacientes atendidos na UER HC Unicamp em decorrência de intoxicações intencionais e lesões secundárias às tentativas de suicídio.

A relevância deste trabalho justifica-se pela alta taxa de mortalidade causada por suicídio no Brasil. Como já apresentado, entre 2010 e 2019, ocorreram no Brasil

112.230 mortes por suicídio, com um aumento de 43% no número de mortes em 2010 para 2019 (40). Prevalece também uma alta demanda de casos de tentativas de suicídio atendidos diariamente em unidades de emergência de todo o país, onde para cada morte direta por suicídio, outras 20 pessoas estão tentando cometer o suicídio, mobilizando assim equipes multiprofissionais de saúde, ocupação de leitos de UTI, consumo de insumos hospitalares e recursos financeiros (81).

A importância das análises toxicológicas aplicadas nas diferentes amostras biológicas deste projeto está no fato de ser inédito na literatura médica, com a obtenção de resultados analíticos que produziram dados confirmatórios da relação da exposição a diferentes tipos de SPA com o comportamento suicida dos pacientes atendidos. Tecnicamente, o único método para fornecer confirmação objetiva da suspeita de exposição ou abuso a um composto particular ou a um grupo de compostos é através das análises toxicológicas (2,3,14). Em complemento, os dados epidemiológicos obtidos servirão de base para profissionais da saúde atuarem na redução de fatores de riscos que possam levar pessoas a tentarem e cometerem o suicídio.

Analisando os dados gerais obtidos dos pacientes que atenderam ao critério de inclusão descrito no item 3.1 e comparando com o estudo multicêntrico de intervenção no comportamento suicida (*SUPRE-MISS*), porém sem viés analítico, realizado na mesma instituição (HC-Unicamp) por 22 meses (outubro de 2002 a agosto de 2004), o presente trabalho registrou um total de 145 casos, contra 115 casos no estudo realizado (pareando os dados para 12 meses de captação de pacientes), um aumento de 26% no número de casos de TS. O CIATox de Campinas ao longo da série histórica entre 2016 a 2020 registra um aumento acumulado superior a 70% em relação aos casos de TS. Vale ressaltar que o CIATox de Campinas atende toda a região metropolitana de Campinas e até mesmo outros estados esporadicamente (35,68,82).

A distribuição de sexo avaliada no presente estudo comparada com o estudo do *SUPRE-MISS* e também a nível nacional segundo o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), apresentam dados semelhantes com maior prevalência do sexo feminino do que masculino nos atendimentos de T.S (66% vs 68% vs 69%, respectivamente) (40,82).

Os dados referentes à faixa etária (prevalência entre 20 a 39 anos) e o método utilizado para TS (intoxicação por medicamentos) tiveram distribuição e perfil semelhante com o trabalho de referência do *SUPRE-MISS* realizado no mesmo hospital. No entanto, comparando em nível nacional com os dados do SINAN, nosso trabalho mostrou uma porcentagem de 76,5% para intoxicação/envenenamento como o principal método utilizado para TS contra 57,6% observados na referência nacional, mostrando, portanto, uma maior preferência em relação ao uso de agentes tóxicos do que outros métodos para execução de TS na região metropolitana de Campinas.

Apesar de a distribuição por sexo se manter semelhante com maior prevalência para mulheres com maior histórico de outras TS, uma diferença detectada foi em referência ao aumento do % total de pacientes com múltiplas tentativas prévias de suicídio. Segundo estudo *SUPRE-MISS* realizado por Stefanello e colaboradores, 50,5% dos pacientes atendidos em decorrência de TS já haviam tentado cometer suicídio previamente, enquanto que no presente trabalho 63,4% já tinham realizado outras TS (82).

Esse resultado é alarmante e representa um fator de risco elevado para que uma TS venha a evoluir para um suicídio consumado. Estudos tem demonstrado uma alta correlação entre tentativas de suicídio prévias e o suicídio consumado. Entre 25% a 33% de todos os casos de suicídio foram precedidos por uma tentativa de suicídio anterior. Estudos prospectivos mostraram que 1 a 6% das pessoas que realizaram TS morreram por suicídio no primeiro ano (83).

Outro fator de risco para o suicídio é a presença de diagnóstico de transtornos mentais associados ou não ao abuso de SPA. Após diagnóstico psiquiátrico feito durante o atendimento de urgência e entrevista, os resultados do grupo analisado mostram que o diagnóstico de depressão foi o mais prevalente (considerando os critérios de classificação descritos no item 3.5). Uma característica observada foi a alta detecção e variedade de diagnósticos múltiplos de transtornos psiquiátricos em um único paciente. Por esse motivo, não foram apresentados os valores de porcentagem total de transtornos mentais diagnosticados de forma associada.

Como apresentado, as mulheres apresentam confirmação diagnóstica de depressão em maior proporção que os homens, dado este em consonância ao

observado em outros estudos nacionais e internacionais (77,82–85). Segundo o Ministério da Saúde, em 2019, cerca de 96,8% dos casos de suicídio estavam relacionados a transtornos mentais, e em primeiro lugar eram pacientes diagnosticados com depressão (75). A maioria dos estudos demonstra que o suicídio está diretamente ligado a distúrbios de transtorno mental independentemente do grau de intencionalidade para cometer o suicídio. Mais de 90% das pessoas que cometem suicídio possuíam pelo menos um transtorno mental. O transtorno afetivo é o mais prevalente encontrado nesses casos, sendo a depressão detectada entre 50-65% dos casos de suicídio (35,83,85).

Fatores como impulsividade, agressividade, dependência e abuso de SPA, e mais especificamente, de álcool, cocaína e outras drogas de abuso também estão fortemente associadas com risco de suicídio, especialmente em adolescentes mais velhos e homens (35,83,85). Em estudo nacional feito por Andrade Gomes e colaboradores em 2022, foi avaliado o uso de substâncias psicoativas antes do suicídio consumado por meio de um estudo observacional, de base populacional, transversal, em que foram analisados os casos de suicídios coletados pela polícia do Distrito Federal durante um período de 10 anos, e foram feitos exames toxicológicos específicos para etanol em sangue (CG/EM), cocaína, maconha e benzodiazepínicos (imunoensaio) em urina. Os resultados mostraram que o aumento da taxa de suicídio foi 10 vezes maior que o crescimento populacional, e que 44% dos indivíduos usaram SPAs antes do suicídio. A maioria dos indivíduos foi encontrada sem vida em casa, eram do sexo masculino, pois havia utilizado SPA antes da morte, influenciando e mudando seu comportamento dias e/ou horas antes da morte intencional (86).

A porcentagem de pacientes que evoluíram a óbito durante atendimento de urgência foi de 1,4%. Esse dado evidencia a importância dos CIATox, profissionais emergencistas, psiquiatras, equipe multiprofissional e estrutura hospitalar com suporte avançado em atuar com eficiência em casos graves de alta complexidade e intencionalidade suicida utilizando-se de xenobióticos de alta toxicidade. Apesar da baixa porcentagem de óbitos durante a fase aguda do atendimento de emergência, o acompanhamento médico constante e cuidadoso com equipe de psiquiatras e psicólogos especializados é essencial para que uma nova TS não ocorra, tampouco se torne em um suicídio consumado. Durante o estudo do *SUPRE-MISS*, foi

demonstrado como o registro e seguimento cuidadoso de casos de TS podem diminuir o número de suicídios efetivados. Dois grupos com ações diferentes deram seguimento aos casos de TS atendidos. No grupo A, foi feita intervenção psicossocial, com entrevista motivacional e seguimento telefônico regular. No grupo B, foi aplicado o tratamento usual, com apenas um encaminhamento, por ocasião da alta, para um serviço da rede de saúde. O resultado obtido por Fleischmann, Botega e colaboradores ao final de um seguimento de 18 meses foi: a porcentagem de suicídios no grupo que não recebeu os telefonemas periódicos foi dez vezes maior comparada ao outro grupo (77). Ao exposto, a atenção ao paciente sobrevivente da TS não termina com a resolução do quadro agudo de intoxicação ou trauma atendido pelas equipes de emergência.

A matriz que avaliou o nível de concordância entre as respostas apresentadas durante entrevista e os achados laboratoriais nas matrizes biológicas, urina, sangue e cabelo apresentou nível de concordância para todas as SPA (com exceção do álcool) em todas as matrizes biológicas maior que 80%. Apesar do alto índice de concordância, é válido ressaltar que os valores de discordância entre os achados laboratoriais e dados de entrevista podem estar atrelados a muitos fatores, sendo um deles a presença de comorbidades psiquiátricas isoladas ou multicombinadas, as quais podem interferir na identificação e reconhecimento do uso abusivo de SPA (87,88). Outro fator possível é referente a não utilização de valores de *cutoff* (corte) preconizados por diferentes entidades que deliberam sobre o assunto (ex: SAMHSA, UNODC, SOHT, EWDTS e outros), pois os critérios aplicados basearam-se nos baixos limites de detecção das metodologias aplicadas em decorrência da necessidade de cumprimento dos objetivos traçados para esse projeto (32,89–91).

O álcool foi a SPA com maior valor de discordância entre os dados de correspondência, atingindo valores superiores a 50%. Esses baixos valores de concordância certamente estão relacionados às propriedades toxicocinéticas, especificamente às taxas de biotransformação, eliminação e questões de susceptibilidade individual dos pacientes. Em geral, um adulto metaboliza em média 120 mg/kg/h (7 a 12 g em uma hora) de etanol. Sabe-se que quando a concentração de etanol no sangue é superior a 20 mg/dL, segue um perfil de eliminação de ordem zero e, então, converte para eliminação de primeira ordem quando a concentração diminui abaixo deste valor. Na eliminação de ordem zero, as taxas de eliminação

típicas variam de 10 a 20 mg/dL/h em bebedores sociais. Outros estudos relatam taxas de eliminação de 30 a 50 mg/dL/h em bebedores pesados crônicos devido, pelo menos em parte, à indução de enzimas metabólicas. Ao exposto, o perfil de metabolização e eliminação do etanol em usuários crônicos é muito rápido, podendo, esse fator contribuir com a divergência dos dados de correspondência. (23,51).

A matriz de cabelo foi a que apresentou (ligeiramente) os maiores valores de % de concordância entre os dados, esse fator certamente está relacionado à janela de detecção ser a maior quando comparado com outras matrizes biológicas, as quais possuem menor janela de detecção (9,19,31).

Acerca das análises toxicológicas feitas em urina, primeiramente é válido ressaltar que sua janela de detecção, considerando as substâncias monitoradas neste projeto, compreende entre minutos até semanas após exposição. Os resultados das análises são qualitativos, e, portanto, o seu único significado possível de interpretação em caso de detecção é que houve exposição àquele composto naquele período de tempo (2,3,19,92,93).

A classe de SPA mais prevalente em urina foi a dos benzodiazepínicos, seguida pelos antidepressivos e antipsicóticos. Todas essas três classes de medicamentos são de uso controlado pela portaria SVS/MS nº 344/98 que aborda os critérios sobre a prescrição e dispensação de medicamentos sujeitos à controle especial, sendo necessária a prescrição de receita por profissional médico e retenção da mesma pelo profissional farmacêutico (94). Mesmo não necessitando de retenção de receita (MIPs) e com venda livre nas farmácias, a classe de analgésicos e anti-inflamatórios foi menos prevalente mesmo do que as classes de fármacos com venda controlada e restrita. A alta prevalência de detecção das três principais classes de fármacos psicoativos é equiparável com os dados epidemiológicos apresentados e remete ao aumento no número de pacientes diagnosticados com diferentes transtornos mentais (40,41,76,77).

A classe dos anticonvulsivantes, em que temos medicamentos utilizados como reguladores de humor (ácido valproico e carbamazepina), foi a última classe terapêutica mais detectada. Referente à aplicação como regulador de humor, o principal fármaco utilizado com alta eficácia é o carbonato de lítio, substância não

monitorada no presente trabalho em decorrência da ausência de técnica analítica disponível durante vigência desse estudo (95).

A classe dos benzodiazepínicos está entre os fármacos mais prescritos e utilizados em todo o mundo, consequentemente é a classe mais prevalente nos casos de intoxicação no CIATox de Campinas e em todo o país (23,67,68). Dentro de sua classe, dezenas de fármacos são utilizadas na terapêutica com diferentes propósitos clínicos, todavia o uso como droga de abuso também é um fator que contribui para a alta prevalência de uso, sendo utilizados de forma geral como ansiolítico, anticonvulsivante, relaxante muscular e hipnótico-sedativo (23).

Especificamente, os benzodiazepínicos são utilizados para o controle de convulsões e agitação induzidas por xenobióticos; abstinência de etanol e outros fármacos sedativos-hipnóticos, isquemia miocárdica associada à intoxicação por cocaína, indução de relaxamento muscular durante a síndrome serotoninérgica. Os benzodiazepínicos, normalmente, induzem esses efeitos em maior ou menor grau, dependendo da dose administrada (51).

É considerada uma classe terapêutica relativamente segura em relação aos efeitos agudos, onde efeitos críticos ocorrem somente em circunstâncias especiais (exemplo: depressão respiratória e cardíaca durante infusão intravenosa rápida de midazolam). Intoxicações graves e letais por benzodiazepínicos estão sempre associadas ao efeito aditivo de sedação em decorrência do uso concomitante de outros depressores do SNC, como etanol, barbitúricos e opiáceos. Por outro lado, seu uso prolongado pode resultar no desenvolvimento de tolerância funcional, e dependência com adição de sintomas de abstinência caso ocorra a interrupção abrupta do uso (23,51).

Uma preocupação existente em relação ao uso crônico de benzodiazepínicos em pacientes com transtornos de ordem psiquiátrica é em relação à possibilidade de precipitação de comportamento agressivo, prejudicar a inibição comportamental e aumento da ideação suicida. Em artigo de revisão feito por Dodds (2017), o mesmo concluiu que a maioria dos estudos identificados na revisão feita relata uma correlação positiva entre benzodiazepínicos prescritos e tentativa ou suicídio consumado (60,96).

Em todas as matrizes biológicas analisadas, o benzodiazepínico clonazepam foi o fármaco mais prevalente, sendo detectado em mais de 50% dos pacientes atendidos. É um fármaco de alta potência com ação prolongada e múltiplas aplicações terapêuticas, as quais se destacam a ação anticonvulsivante, como ansiolítico e relaxante muscular. Também tem algumas aplicações do tipo *off-label* (uso não aprovado, que não consta da bula) como a monoterapia ou terapia adjuvante para tratar mania, síndrome das pernas inquietas, insônia, discinesia tardia, acatisia induzida por neurolépticos, dor neuropática, síndrome da boca ardente, demência multifatorial, zumbido, distúrbio comportamental do sono REM e depressão (em combinação com antidepressivos) (97,98). Ao exposto, a ampla ação terapêutica do clonazepam parece justificar sua alta prevalência nos pacientes atendidos em decorrência de lesões e intoxicações intencionais.

Apesar de seu potencial terapêutico, o uso do clonazepam não é isento de riscos, pois pode levar a vários efeitos adversos, incluindo sintomas motores e psiquiátricos, principalmente com o seu uso prolongado, o qual não é recomendado. Os principais eventos observados com o uso contínuo de clonazepam relacionam-se com tolerância, dependência e alteração de comportamento incluindo desinibição paradoxal, aumento da agressividade, hostilidade, excitabilidade e perda de restrições sociais gerais. Os benzodiazepínicos podem levar ao embotamento emocional e sintomas depressivos, que têm sido associados às taxas mais altas de ideação suicida, um fator de risco relevante para esse grupo de pacientes (60,97–100).

Clonazepam atua como um agonista do receptor GABA_A, e também tem atividade serotoninérgica aumentando a síntese de serotonina. Os efeitos de reforço induzidos pelo clonazepam são semelhantes aos induzidos pelos opioides, tornando o clonazepam uma alternativa em potencial na ausência de outras drogas de abuso. A afinidade serotoninérgica, que não é um mecanismo comum entre outros benzodiazepínicos, parece influenciar o uso recreativo de clonazepam (97,98).

Como apresentado nas análises segmentais em cabelo, o clonazepam foi a substância mais detectada indicando, portanto, um uso prolongado (7,5 meses ao menos) com sinalização de aumento de dose ao longo dos meses em mais de 57,4% dos pacientes, sugerindo a presença de tolerância, abuso ou de outras causas. Ao exposto, a preocupação de equipes de saúde com o uso inadequado

em longo prazo de clonazepam e outros benzodiazepínicos prescritos, apesar de seu perfil de efeitos adversos graves, envolvem a ação e intervenção de uma equipe multiprofissional que inclui médicos, enfermeiros, farmacêuticos, psicólogos entre outros. Portanto, é necessária uma abordagem multiprofissional para desenvolver ações para controlar e reduzir o uso de benzodiazepínicos e desenvolver intervenções para prevenir o uso indevido (98).

O analgésico e antitérmico dipirona, segunda substância com alto número de identificações em urina, normalmente, é administrado no atendimento inicial de emergência como protocolo padrão (baseado nas fichas de encaminhamento de amostras para análise toxicológica do CIATox de Campinas) e também muito disponível em domicílios por ser um medicamento isento de prescrição (MIP).

Compondo a lista dos seis xenobióticos mais detectados em urina, destacam-se o diazepam, outro benzodiazepínico de ação rápida e de longa duração, comumente usado para tratar transtornos de ansiedade, convulsões recorrentes agudas, espasmos musculares graves e espasticidade associada a distúrbios neurológicos (101); prometazina (anti-histamínico/sedativo) e haloperidol (antipsicótico típico) utilizados em associação nas UER em pacientes agitados. Se utilizado isoladamente para sedação, a possibilidade de distonia aguda é um possível evento adverso, sendo a prometazina responsável por mimetizar este efeito crítico (102).

O principal antidepressivo detectado foi a sertralina, a qual compõe a classe dos inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS). O uso de sertralina é considerado o tratamento de primeira linha no transtorno depressivo maior. Os ISRS são considerados uma nova classe de antidepressivos, são mais bem tolerados do que os antidepressivos tricíclicos ou os inibidores da monoamina oxidase. A sertralina pode, raramente, produzir sintomas da síndrome serotoninérgica, embora isso, geralmente, aconteça quando combinada com outro medicamento serotoninérgico ou em casos de superdosagem. A sertralina, assim como outros antidepressivos, pode aumentar o risco de ideação e comportamento suicida em crianças, adolescentes e adultos jovens com depressão (62,63,103,104).

Diante do exposto, todos os cinco principais medicamentos detectados em urina, sangue e cabelo são disponibilizados na rede básica de saúde de Campinas,

outro fator a ser considerado pela alta prevalência de detecção no grupo de pacientes avaliados (105).

Como já apresentado, os fatores que levam ao suicídio são tidos como uma questão multifatorial, embora os artigos de revisão mostrem que tentativas de suicídio e a presença de transtornos psiquiátricos são os fatores mais bem estabelecidos como preditores. Dentro dessa categoria, transtornos relacionados com o uso de SPA, como transtornos por uso de cocaína, *crack* e álcool, estão entre os fatores mais significativos para a tentativa de suicídio e suicídio (86,106–109). Em pesquisa realizada no Brasil por Paim e colaboradores (2012) por meio de um estudo transversal multicêntrico conduzido por 10 meses usando um método de amostragem, onde 738 usuários de SPA foram entrevistados em cinco centros de pesquisa localizados em quatro capitais brasileiras, os resultados mostraram que 47 % dos usuários de *crack* apresentavam risco atual de suicídio, e uma prevalência de comportamento suicida de 30 % (106,110).

Dentre as drogas de abuso monitoradas neste estudo, a principal detectada em urina foi a cocaína, seguida pelo etanol (juntamente com maconha), *crack* e cetamina (sintética), respectivamente. A maconha mesmo sendo a droga ilícita mais traficada e consumida em todo planeta (111), nesta população estudada, foi a terceira droga de abuso mais prevalente, juntamente com o etanol (o qual tem uma meia vida ($t_{1/2}$) relativamente curto). Dados a respeito da relação entre uso de maconha e ideação suicida ainda são inconclusivos (112).

A ampla detecção de fentanil em amostras de urina e plasma não ocorreu devido ao uso abusivo, mas sim em virtude da necessidade de suporte respiratório onde fentanil e midazolam são administrados conjuntamente para o processo de IOT ser realizado. Essas informações foram obtidas junto ao sistema Datatox[®] e prontuário dos pacientes. Apesar de parecer alarmante a detecção de fentanil supostamente pelo uso abusivo, também é preocupante a sua detecção em virtude do procedimento de IOT, pois entende-se de forma indireta que a condição clínica apresentada pelo paciente é considerada grave pela necessidade de ventilação mecânica.

Um dado importante observado foi em relação aos praguicidas. Foi detectada a baixa quantidade de casos envolvendo o praguicida de alta toxicidade da classe dos

carbamatos, o aldicarbe (popularmente chamado de “chumbinho”). Na última década, o aldicarbe foi o principal praguicida utilizado em casos intencionais de intoxicação no CIATox de Campinas (113). Os praguicidas mais prevalentes foram os raticidas super-warfarínicos brodifacoum e bromadiolone com ação anticoagulante de venda livre e de baixo potencial tóxico. Um dos fatores que justificam a queda no número de casos intencionais de intoxicação por aldicarbe pode estar relacionado com sua proibição em território nacional desde 2012 (114). Segundo a ANVISA, *“o comércio, distribuição, embalagem, fracionamento e fabricação de “chumbinho” caracterizam-se como infração sanitária por violar a Lei Federal nº 6360/1976, a Lei Estadual nº13.331/2001 e a RDC da ANVISA nº34/2010, bem como crime contra saúde pública para o qual o infrator deve responder nas instâncias cabíveis (Lei nº 9.677/1998), estando sujeito às penalidades aplicáveis”* (114). Do exposto, ao fato de sua proibição e aplicação de sanções criminais acarretando no difícil acesso ao produto contribuiu para a diminuição dos casos de tentativa de suicídio provocados pelo uso de “chumbinho”.

Os resultados “não detectados” para as substâncias monitoradas no protocolo sistemático também são relevantes, principalmente para o monitoramento e detecção de novas substâncias psicoativas tão prevalentes em outras circunstâncias de exposição, assim como substâncias sem histórico de consumo no país. Consultando os resultados em urina não foram detectadas novas drogas sintéticas, alucinógenos, e opioides como heroína, hidrocodona e fentanalogos, substâncias que são responsáveis por uma crise “opioide” nos EUA, em decorrência de casos de superdosagem e também suicídio (115,116). Não foram detectados antidepressivos de primeira geração como os IMAO, como a selegilina, indicando a descontinuação na terapêutica.

A baixa quantidade de casos onde foi detectado o antipsicótico atípico clozapina abre um questionamento importante. Esse antipsicótico apresenta alto potencial terapêutico no controle da ideação suicida com redução significativa dos casos de TS, no entanto, pode apresentar reações adversas importantes, entre elas a agranulocitose (117,118). Nas amostras analisadas foi detectada clozapina em apenas dois casos em amostras de urina e plasma e um caso em amostra queratínica, sinalizando, portanto, que um paciente estava em uso do antipsicótico e o outro não. Analisando individualmente os dois casos, segundo a ficha Datatox, no

primeiro caso, a paciente pegou do irmão a clozapina e fez uso em TS. No segundo caso, uma mulher fez TS com metformina e acabou sendo detectado clozapina em urina, sangue (terapêutico) e cabelo. A clozapina é classificado como um medicamento de alto custo, não sendo disponível em unidades básicas de saúde de Campinas (105).

Diante disso, três considerações podem ser feitas a respeito da baixa presença de pacientes expostos à clozapina no presente estudo. A primeira, em decorrência do difícil acesso ao medicamento ofertado na rede pública apenas em farmácia de alto custo; a segunda, pela possibilidade de reações adversas severas e critério de indicação terapêutica mais restrita (118); a terceira em decorrência da sua eficiência terapêutica, pois os pacientes em tratamento com clozapina não tiveram episódios de TS durante o período do estudo.

A detecção concomitante de diferentes substâncias (psicoativas e não psicoativas) é um item que tem sua avaliação como relevante, em decorrência do tratamento médico de diferentes condições patológicas que podem estar apresentando baixa eficácia terapêutica e exacerbação de eventos adversos importantes. As interações medicamentosas são bastante comuns e são responsáveis por considerável morbidade e mortalidade dos pacientes (119). Foram identificadas em urina de pacientes até 15 substâncias de forma concomitante, com média de 4,5 substâncias codetectadas; e em 4% dos pacientes não foi identificado nenhum xenobiótico. Já em amostras de plasma, a média de SPA codetectadas foi de 3,7 e em cabelo 4,3, confirmando que as codetecções de SPA ocorrem de forma constante nesse grupo de pacientes.

Diante do apresentado, possíveis interações medicamentosas e com drogas de abuso podem ocorrer. Nesse contexto, ressalta-se novamente o papel da equipe multiprofissional para atenção ao paciente atendido em decorrência de TS com destaque para o farmacêutico clínico executando a atenção farmacêutica no auxílio e identificação de interações entre SPA.

As interações medicamentosas ocorrem quando os efeitos de um medicamento são alterados pela presença de um medicamento concomitante. O processo de interação entre SPA, geralmente, é classificado como farmacocinético ou farmacodinâmico (120). Um exemplo de interação farmacodinâmica que não foi

detectado nos pacientes monitorados foi a combinação de um antidepressivo inibidor da monoamina oxidase (IMAO, ex: selegilina) com um antidepressivo inibidor seletivo da recaptação da serotonina (ISRS, ex: sertralina), o qual pode resultar em síndrome serotoninérgica (119).

Para SPA, a maior parte das interações medicamentosas reside no processo farmacocinético, que ocorre predominantemente a nível de alterações metabólicas. O mais proeminente é o sistema do citocromo P450, o qual executa o metabolismo oxidativo de fase I. Dos sistemas não metabólicos que influenciam as interações farmacocinéticas, está o transportador da glicoproteína-P, o qual está distribuído, principalmente, na membrana plasmática dos enterócitos do lúmen intestinal, e irá influenciar, portanto, na absorção e biodisponibilidade dos fármacos (119,120).

Algumas interações importantes foram identificadas nos pacientes atendidos e monitorados neste projeto, entre elas destaca-se o uso de etanol juntamente com diferentes benzodiazepínicos (clonazepam, diazepam), onde a ingestão aguda de etanol pode potencializar os efeitos depressores no SNC. A tolerância para os benzodiazepínicos pode se desenvolver com o uso crônico de etanol. O mecanismo pode ser a diminuição da depuração dos benzodiazepínicos em razão da inibição da enzima hepática CYP450. Além disso, foi sugerido que os déficits cognitivos induzidos pelos benzodiazepínicos podem ser aumentados em pacientes que consomem grandes quantidades de álcool de forma crônica (121).

O uso em associação de cocaína com clonazepam foi alvo de pesquisa experimental no comportamento tipo ansioso, sono e neurogênese em ratos. No experimento 1, os animais foram submetidos a 16 dias de tratamento com diferentes doses de cocaína e clonazepam, e tiveram seu comportamento avaliado em campo aberto e labirinto em cruz elevado, antes e depois da etapa de tratamento. No experimento 2, os animais foram tratados por 16 dias com cocaína, clonazepam ou ambas drogas, recebendo doses escolhidas com base nos resultados do experimento. Os resultados deste estudo mostram que a interação entre cocaína e clonazepam reduziu o sono REM em modelos animais, afetando a arquitetura do sono, e aumentando a frequência de comportamentos tipo-ansioso, relacionados à instauração da dependência e à síndrome de abstinência (122).

A associação dos antidepressivos sertralina (ISRS) com amitriptilina (ADT) produziu síndrome serotoninérgica em pacientes com depressão resistente. Já o uso concomitante entre fluoxetina e amitriptilina/nortriptilina resultou no aumento dos níveis plasmáticos dos tricíclicos com manifestação de eventos tóxicos. Outras associações dos ISRS com a risperidona elevou os níveis plasmáticos da risperidona resultando em manifestações clínicas graves com efeitos extrapiramidais. Os antidepressivos amitriptilina/nortriptilina associados com haloperidol produziram eventos adversos, alguns mais sérios, como alteração da pressão sanguínea, convulsões e disritmias (123,124). A fluoxetina, sertralina e ou paroxetina administradas concomitantemente com diazepam ou outro benzodiazepínico (exceto lorazepam e oxazepam) inibe a CYP3A4 e a CYP2C19, principal via de metabolização da maioria dos benzodiazepínicos, resultando no aumento do nível plasmático do diazepam e de outros benzodiazepínicos. Fármacos indutores da CYP3A4 e CYP2C19 como a carbamazepina e fenitoína diminuem os níveis plasmáticos dos benzodiazepínicos (124).

As interações entre SPA podem ser classificadas entre diferentes níveis de gravidade, todavia independentemente dessa classificação, esse fenômeno deve ser evitado e monitorado de forma constante objetivando sempre uma melhor resposta terapêutica a esse grupo de pacientes com histórico prévio de TS (119,120).

Foram feitas distribuições múltiplas correlacionando o número de SPA detectadas nas três matrizes analisadas com as variáveis, diagnóstico de depressão, sexo, tentativa prévia de suicídio e idade. Foi aplicado o teste de hipótese de médias iguais (teste *t de Student*) para as três primeiras variáveis e teste de ANOVA para as distribuições de idade. Conforme apresentado nos resultados individuais por matriz, para as três matrizes analisadas, foi encontrada diferença estatística significativa apenas comparando as médias de substâncias e classes em relação a pacientes que realizaram a primeira tentativa para pacientes que já tentaram suicídio anteriormente. Em conclusão, pacientes que tentaram suicídio pela primeira vez estavam expostos a uma menor quantidade/classe de SPA em comparação a pacientes com histórico prévio de outras tentativas que apresentavam uma maior exposição a diferentes substâncias e classes. À vista disso, pacientes com histórico de múltiplas tentativas apresentam maior risco de desenvolverem efeitos

indesejados decorrentes de interação entre SPA, fazendo-se necessário um processo contínuo de suporte multiprofissional.

Analisando as distribuições de detecção de SPA nas três matrizes com as mesmas variáveis submetidas à análise estatística, temos diferentes perfis entre os pacientes atendidos em decorrência de TS. No painel referente ao diagnóstico de depressão, a alta prevalência dos antidepressivos ISRS e ADT em amostras de urina e plasma de pacientes com diagnóstico de depressão justifica esse achado. Para a matriz queratínica de cabelo, a qual apresenta maior janela de detecção comparada às demais matrizes, apesar da alta prevalência também para os antidepressivos, o *crack*/cocaína e o zolpidem foram as substâncias mais detectadas de forma crônica. A exposição crônica ao *crack* pode resultar em dependência, tolerância, insônia (uso de zolpidem) e ao diagnóstico de depressão provocada entre vários mecanismos, mas principalmente pela alteração dos receptores e transportadores de dopamina, serotonina e noradrenalina (23,122,125).

O clonazepam, uma substância com ação depressora do SNC, apesar de ter sido a SPA mais detectada nas três matrizes testadas, em pacientes com depressão não foi o fármaco psicoativo mais prevalente, mostrando ser um adjuvante terapêutico para melhorar o manejo de pacientes com depressão resistente. O seu mecanismo antidepressivo em associação com outros antidepressivos (ISRS) é explicado pela diminuição do metabolismo do clonazepam pelo bloqueio da CYP3A4 e, conseqüentemente, aumento da concentração plasmática onde o clonazepam aumenta a síntese de serotonina (5-HT), dopamina e noradrenalina. Alguns autores acreditam que o aumento da síntese de 5-HT, dopamina e noradrenalina e também o aumento da função da 5-HT e monoaminas mediada por meio do sistema GABA estão relacionados a efeitos antidepressivos (126).

Os pacientes não diagnosticados com depressão apresentaram a maior prevalência do haloperidol nas três matrizes biológicas analisadas, seguido por outros antipsicóticos na maioria dos pacientes sem diagnóstico de depressão, resultado compatível com pacientes com diagnóstico de esquizofrenia, mania, psicose, agitação associada a transtornos psiquiátricos (102,127).

Ao contrário do observado em pacientes com diagnóstico de depressão, a cocaína/*crack* foi a droga de abuso menos detectada nesse grupo, onde a

predominância ficou com a maconha, droga de abuso que apresenta uma “causa componente” que interage com outros fatores que pode contribuir para o desenvolvimento de esquizofrenia ou outros transtornos psicóticos (128,129).

No painel relacionado ao sexo, ao contrário que muitos estudos epidemiológicos (77,82) sem viés analítico apontam, e até mesmo no questionário sociodemográfico respondido, a porcentagem de uso de cocaína não foi mais prevalente em homens. Os resultados laboratoriais detectaram que a distribuição em relação ao uso de cocaína por sexo para as três matrizes analisadas é igual a 50% (urina) por sexo e nas demais matrizes 51% para mulheres. Em relação ao uso de *crack*, a distribuição por sexo mostrou-se superior em mulheres. Em vista disso, as análises toxicológicas conseguem comprovar eventuais falhas no processo de entrevista e até mesmo auxiliar no monitoramento do perfil de uso de SPA ao longo dos anos.

O sexo feminino apresenta perfil de exposição (sangue e urina) com prevalência superior a 70% de fármacos psicoativos como antidepressivos, benzodiazepínicos e drogas de abuso respectivamente. Por outro lado, o sexo masculino apresentou perfil de exposição (sangue e urina) mais voltado para drogas de abuso como cocaína e etanol (> 60%) e dos anestésicos combinados fentanil/midazolam (utilizados em IOT) sinalizando, portanto, que TS realizadas por homens apresentaram gravidade superior à praticada por mulheres. Em síntese, fica evidente que o sexo feminino apresenta problemas relacionados ao uso de drogas de abuso (cocaína), no entanto, a maior porcentagem das pacientes procurou ajuda médica profissional o qual aplicou-se um tratamento farmacológico que é praticado. Quanto aos homens, a situação é semelhante em relação aos problemas relacionados ao uso de drogas de abuso, no entanto, a sua maioria não buscou ajuda médica e/ou não segue o tratamento farmacológico proposto, levando a tentativas de suicídio com maior gravidade.

Referente à matriz queratínica de cabelo, as diferenças apresentadas com as demais matrizes testadas foram a detecção crônica do *crack* (65 %) e do sedativo zolpidem em mais de 90% das amostras do sexo feminino. Conforme já apresentado, o uso crônico de cocaína/*crack* pode levar a quadros de depressão e insônia, acarretando no aumento do consumo de sedativos para indução do sono como o zolpidem (23,122,125).

Avaliando os dados com a variável referente ao histórico prévio ou não de outras TS, apesar de não ter sido verificada a exposição crônica ao etanol em matriz de cabelo, o etanol foi a SPA mais detectada em ambas matrizes de pacientes que realizaram a TS, pela primeira vez. O uso agudo de etanol está associado ao aumento da probabilidade de tentativa de suicídio, particularmente em altas doses, agindo, principalmente, como um “gatilho” para dar início ao ato intencional lesivo. Esses dados devem ser incorporados junto à avaliação clínica e psiquiátrica associadas ao uso de álcool, atualmente limitados pela consideração apenas dos efeitos crônicos do álcool (130,131). Cronicamente, pacientes que tiveram sua primeira TS neste estudo estavam expostos também cronicamente ao zolpidem, indicando possíveis problemas de insônia (132).

Em pacientes com histórico de outras TS, o perfil analisado é de pacientes expostos em proporções semelhantes de foma aguda e crônica a diferentes antipsicóticos e antidepressivos, um perfil esperado para pacientes considerados críticos em decorrência da gravidade do diagnóstico psiquiátrico e com histórico de outras tentativas de suicídio

O perfil de distribuição por idade mostrou perfis distintos nas três matrizes biológicas testadas. No grupo de adolescentes, apesar da baixa faixa etária, algumas SPA foram constantemente detectadas com destaque para diferentes antipsicóticos, antidepressivos e maconha. Conforme exposto anteriormente, a predominância da droga de abuso maconha apresenta uma “causa componente” que interage com outros fatores que pode contribuir para o desenvolvimento de esquizofrenia ou outros transtornos psicóticos especialmente em jovens (128,129). Cocaína e *crack* não foram detectados em nenhuma das matrizes biológicas testadas de adolescentes.

Para o grupo etário predominante neste estudo denominado de “adulto I” (20 a 39 anos), as drogas de abuso parecem exercer maior influência em relação ao comportamento suicida em decorrência da alta predominância de cocaína, *crack* (uso crônico), cocaína+etanol e maconha.

No grupo “adulto II” (40 a 59 anos), as drogas de abuso foram detectadas em menor proporção com maior predomínio do etanol em amostras de sangue e urina. No entanto, a presença de fármacos psicoativos utilizados no manejo de diferentes

patologias de ordem psiquiátrica como antidepressivos, antipsicóticos e benzodiazepínicos prevalecem nas três matrizes biológicas analisadas.

O grupo de idosos (> 59 anos) é a faixa etária que apresenta características diferenciadas a respeito do processo farmacocinético e farmacodinâmico em razão da coexistência de três principais fatores predisponentes: idade avançada, comorbidades múltiplas e polifarmacoterapia. Esse grupo de pacientes está mais sujeito à ocorrência de interações medicamentosas e reações adversas (133). Apesar da baixa quantidade de pacientes (N:2), poucas SPA e outros fármacos foram detectados neste grupo, sendo identificados antidepressivos da mesma classe, analgésicos/antitérmicos diferentes e um benzodiazepínico (clonazepam). Referente às drogas de abuso, a única substância detectada foi o etanol, não sendo detectadas drogas de abuso mais prevalentes em outras faixas de idade.

Acerca das análises toxicológicas feitas em sangue/plasma, em caso de intoxicação ou suspeita, a concentração do xenobiótico exposto e/ou seu metabólito no plasma/soro prediz melhor a gravidade clínica do caso e o desfecho potencial quando comparado com a quantidade presumida e o tempo de ingestão. Além disso, é recomendado que as concentrações plasmáticas de fármacos, com uma faixa terapêutica estreita ou com uma resposta altamente variável (como fármacos utilizados na psiquiatria) sejam medidas e monitoradas de forma constante para que intervenções sejam feitas a fim de minimizar eventos adversos e intoxicações. Além das intoxicações agudas e crônicas, é indicada a coleta de amostras de sangue pelos seguintes motivos: se as doses forem altas e limítrofes, se ocorrerem sinais de superdosagem, embora a dose esteja dentro da faixa normal (por exemplo, polimorfismo genético), se não houver eficácia, embora a dose esteja correta, ou se a não adesão à medicação pode ser esperada (78).

É válido ressaltar que a janela de detecção, considerando as substâncias monitoradas, compreende entre poucos minutos até horas após exposição, podendo ser ampliada (em horas) com o uso de metodologias de alta sensibilidade conforme o protocolo analítico utilizado neste projeto. Os resultados das análises nessa matriz são qualitativos/quantitativos e, geralmente, possibilitam a correlação dos níveis encontrados com os efeitos farmacológicos e toxicológicos observados, fato que não ocorre com a matriz urina (2,3,19,93).

As interpretações para os níveis plasmáticos de fármacos psicoativos utilizadas foram: subterapêutico (nível abaixo da faixa considerada para manifestação do efeito farmacológico ideal), terapêutico (faixa de concentração onde é observada a resposta terapêutica ideal) e tóxico (nível onde foram reportados efeitos clínicos críticos) e se basearam na segunda atualização feita por Schulz e colaboradores em 2020 dos valores plasmáticos/séricos de mais de 1100 fármacos, drogas e xenobióticos. O referido artigo foi executado monitorando, principalmente, os estudos farmacológicos (com e sem variações genéticas), relatos de caso e/ou séries de casos de intoxicação e morte relacionados com as substâncias monitoradas. Para as drogas de abuso, considerando que neste estudo não foram utilizadas com propósito terapêutico, as mesmas foram classificadas como: psicoativo (concentração onde estudos apontaram efeito ativo no SNC), tóxico (nível onde foram reportados efeitos clínicos críticos), detectado (nível onde não foi confirmada a presença ou ausência de efeitos psicoativos) e sem efeito (nível onde foi confirmada a ausência de efeitos psicoativos) (2,78,93).

No que se refere à detecção por diferentes classes e substâncias em matriz de sangue/plasma, o perfil obtido foi o mesmo já discutido e observado na matriz de urina.

Relativo aos níveis plasmáticos de fármacos psicoativos, a soma total entre todas as classes apresenta a predominância de níveis de concentração terapêutica na metade dos pacientes monitorados, seguido pela concentração subterapêutica e em menor porcentagem o nível tóxico. No entanto, observando as três classes terapêuticas mais prevalentes, o resultado foi diferente apenas para a classe de antidepressivos, em que o nível subterapêutico prevaleceu, seguido do terapêutico e tóxico, respectivamente. A classe que apresentou maior porcentagem de pacientes em nível terapêutico foi a de antipsicóticos, e a classe com maior porcentagem de pacientes em nível tóxico foi a de benzodiazepínicos.

Em decorrência da maior predominância das três classes terapêuticas (benzodiazepínicos, antidepressivos e antipsicóticos respectivamente), a qual relaciona-se com maior número de prescrições e uso pela população, isso acarretará na própria utilização dos respectivos fármacos em doses excessivas como método preferencial de TS, fator que justifica na grande maioria dos pacientes os níveis plasmáticos em efeito tóxico (67,68).

O nível tóxico foi o menos prevalente no presente estudo, todavia seria esperada uma maior letalidade do que a reportada (1,4 %) em virtude da intencionalidade do ato suicida, e isso se deve a alguns fatores. Apesar de a intoxicação por medicamentos ser considerada um método de baixa letalidade por muitos autores e, das principais classes de fármacos serem consideradas seguras os anticonvulsivantes (classe mais tóxica), foi a classe que mais apresentou níveis tóxicos detectados e, juntamente com a alta detecção combinada de fentanil com midazolam sinalizam casos graves de intoxicação. A detecção desses fármacos permite concluir que nesses pacientes foi realizado procedimento de IOT em decorrência do rebaixamento do nível de consciência e ou insuficiência respiratória, classificando o caso de intoxicação como severo/grave ou nível 3 de acordo com o PSS (*poison severity score*) (35,134,135).

Como mostrado, muitos casos de intoxicação foram considerados graves, e que apesar de isoladamente os fármacos serem seguros, a maior prevalência de TS com medicamentos foi feita com associações entre diferentes classes terapêuticas e de drogas de abuso, fatores que aumentam a gravidade da intoxicação. Certamente, o fator que mais contribuiu com a baixa letalidade mesmo nos casos graves foi a ação dos profissionais de saúde da UER HC Unicamp e do CIATox atuando de forma rápida com diagnóstico clínico e laboratorial precisos, resultando em tratamentos específicos e com suporte vital em tempo ideal (67,68).

Os dois óbitos que ocorreram são apresentados a seguir: caso 1, superdosagem de paracetamol (MIP) em paciente do sexo masculino de 31 anos, primeira TS, 10 dias de internação até o óbito; caso 2, intoxicação por GLP em paciente do sexo masculino de 48 anos, terceira TS, 7 dias de internação até o óbito. Em ambos os casos, os pacientes foram encaminhados para UER tardiamente contribuindo para o agravamento dos efeitos tóxicos das substâncias utilizadas para cometer o suicídio.

O nível subterapêutico de fármacos psicoativos foi detectado em 38% das amostras de plasma onde alguns fatores podem justificar os achados. Um fator pertinente e não predominante no grupo estudado foi a utilização de fármacos psicoativos como método de TS sem uso terapêutico pelos pacientes, como exemplo: adolescente pegou os medicamentos dos pais para tentar suicídio. Outro fator seria a baixa anuência do paciente com justificativas de esquecimento, ou “não

gostar” do medicamento em decorrência de efeitos indesejados, tomar em horários incorretos, entre outros.

Os demais fatores que podem influenciar para uma menor concentração plasmática dos fármacos psicoativos monitorados são listados a seguir (2):

- **Idade:** crianças e idosos têm menor capacidade metabólica; os idosos tendem a ter menor fluxo sanguíneo hepático;
- **Interação entre substâncias:** alteração na farmacocinética, provocando efeitos na absorção, ligação às proteínas plasmáticas, distribuição, biotransformação e excreção; potenciação e/ou antagonismo de efeito;
- **Comorbidades:** doença hepática ou renal pode reduzir a capacidade metabólica, a ligação às proteínas pode ser alterada; depuração renal diminuída afeta a excreção urinária;
- **Duração/intensidade da exposição:** possível efeito na tolerância, indução ou inibição do metabolismo;
- **Etanol:** efeitos de curto e longo prazo na eliminação e potencialização dos efeitos;
- **Genética/hipersensibilidade:** polimorfismos do citocromo P450;
- **Estado mental:** agitação ou exaustão excessiva podem alterar a resposta de substâncias estimulantes ou depressoras;
- **Nutrição:** possível alteração na ligação e/ou disposição das proteínas plasmáticas.

Uma das questões que nos motivou a realizar este trabalho foi: *“Será que um paciente em uso farmacológico de antidepressivo ao tentar o suicídio estava sob efeito do mesmo?”* A resposta que obtivemos é que a maioria dos pacientes não estava sob efeito terapêutico ao dar entrada na UER HC Unicamp após tentar cometer suicídio. Apesar da maior predominância de depressão nos pacientes participantes desta pesquisa, foi bastante comum a presença de diagnósticos múltiplos de transtornos mentais em um mesmo paciente, sendo necessária, portanto, a terapia combinada de diferentes classes de fármacos psicoativos. Ressalta-se, novamente, que um dos fármacos reconhecidos mais eficazes no controle do comportamento suicida é a clozapina, a qual foi identificada em apenas dois pacientes sendo um não usuário dessa medicação (65,118). O outro fármaco bastante citado na literatura é o carbonato de lítio (não monitorado nesse estudo), o qual apresenta toxicidade renal importante sendo necessária monitorização terapêutica constante (51,136).

Entre os antidepressivos, o que apresentou maior predominância de concentração subterapêutica foi a fluoxetina, antidepressivo ISRS o qual leva um longo período de tempo, entre quatro a cinco semanas para atingir um estado de equilíbrio estável (*steady state*), consequentemente, o efeito terapêutico completo pode ser retardado até quatro a seis semanas de tratamento (137). Todavia, a sertralina foi o antidepressivo ISRS mais detectado e com maior porcentagem de concentração em nível terapêutico, sendo que a mesma leva um período de sete dias para atingir um estado de equilíbrio estável (138).

Diante disso, faz-se necessária a aplicação da monitorização terapêutica em pacientes com transtornos mentais e em uso crônico de fármacos psicoativos a fim de se detectar e evitar eventos tóxicos nocivos (clozapina, lítio, tricíclicos, anticonvulsivantes) e ajustar a dose administrada diante da presença de tolerância ou susceptibilidade individual.

Para as drogas de abuso, a cocaína sendo a SPA mais detectada, foi observado que nas amostras plasmáticas, o nível predominante foi de efeitos tóxicos (superdosagem), sendo a cocaína utilizada em alguns casos como o agente na TS. Outros casos onde a concentração elevada de cocaína foi detectada e não foi o agente utilizado para a TS, o fator pode estar relacionado com fenômeno de dependência e/ou tolerância.

O etanol e o THC (maconha) apresentaram níveis distintos, sendo a etanolemia em todos os casos detectados, os pacientes estavam sob efeitos psicoativos e/ou tóxicos do etanol. Para a maconha, os níveis de THC determinados apresentaram interpretação na sua maioria apenas “detectado” uma vez que não existe valor interpretativo para os valores baixos determinados; na minoria dos pacientes expostos a maconha, foram detectados níveis de THC que apresentam efeitos psicoativos.

Considerando todas as drogas de abuso detectadas, em sua maioria numérica os pacientes apresentavam-se sob influência dos respectivos efeitos psicoativos dessas SPA. Conforme já discutido e apresentado, drogas de abuso são substâncias que podem influenciar diretamente no comportamento suicida (139,140).

Relativo às análises toxicológicas feitas em matriz queratínica de cabelo com finalidade clínica é algo relativamente novo e bastante promissor, porém com poucos estudos aplicados para determinação de fármacos psicoativos em grupos específicos como é o caso deste projeto para pacientes atendidos em decorrência de TS. Ao contrário de uma medida pontual de exposição a drogas, como aquelas determinadas por análise de plasma ou urina, a análise de cabelo representa a área média sob a curva de concentração para uma determinada exposição durante um longo período de tempo e pode, portanto, permitir uma estimativa da intensidade média de exposição durante vários meses (9).

É válido destacar que para esse projeto a janela de detecção estabelecida compreendeu, aproximadamente, até 7,5 meses da exposição (cinco segmentos de 1,5 cm cada) as SPA. Os resultados das análises nessa matriz foram apresentados de forma qualitativa e quantitativa e expressos como perfil de exposição ao longo do tempo (9).

O uso do cabelo para fins de monitoramento de fármacos de uso terapêutico cronicamente é uma perspectiva das entidades clínicas que está atrelada a expectativas e desafios, principalmente no que diz respeito à interpretação dos achados quantitativos, os quais se espera encontrar correlação entre a dose administrada ao longo do tempo e a distribuição na matriz queratínica. Considerando que alguns autores apresentaram dados indicando uma relação linear entre a dose administrada e a quantidade do fármaco psicoativo em sua forma inalterada e/ou seus metabólitos encontrados no cabelo, alguns outros autores mostraram a falta de correlação entre a dose administrada e concentração no cabelo, defendendo a variabilidade interindividual da incorporação da droga no cabelo, difusão da droga ao longo da haste do cabelo com o tempo e, finalmente, incorporação da droga no cabelo por diferentes mecanismos. Todavia, fatores atrelados às diferentes metodologias aplicadas entre os autores podem justificar essa discrepância de resultados, especialmente a fatores como quantidade de voluntários (diferente sexo e idade), monitoramento dos níveis plasmáticos adotando-se critérios de monitorização terapêutica, tamanho do segmento da matriz de cabelo, coloração do cabelo, tratamentos cosméticos empregados, método de descontaminação anterior a análise, entre outros (7,9,31,141,142).

Contudo, a conclusão é que parece evidente que a análise de cabelo pode distinguir padrões categorizados de consumo de drogas e fármacos e mostrou algum sucesso quando avaliada para aplicações potenciais no monitoramento de fármacos de uso terapêutico. Ao interpretar os resultados em um caso particular, é importante considerar todos os fatores que podem ter contribuído para esse resultado (2,9,31).

Uma preocupação existente e pertinente em análises toxicológicas em matriz queratínica de cabelo é a possibilidade de resultados falso-positivos decorrentes de contaminação externa. Segundo a maior entidade internacional de análises em matriz queratínica, a SOHT (*society of hair testing*), *“A questão da contaminação externa deve ser abordada através de múltiplas metodologias e não pode ser resolvida através da simples aplicação de uma única abordagem”*. Portanto, no presente estudo foram adotados diversos protocolos de verificação com finalidade de exclusão de possível contaminação externa. Seguindo a recomendação da SOHT, foi utilizado o protocolo de descontaminação externa com dois solventes de polaridades diferentes, reservada a solução de lavagem para análise em caso de suspeita de contaminação; consultados os resultados de análise em urina e plasma, e consultada às informações do questionário sociodemográfico a respeito do consumo de SPA (9,30,32).

Conforme já reportado, não foram adotados os valores de corte (*cut-off*) em decorrência do objetivo proposto de verificar o perfil de exposição a fármacos psicoativos e drogas de abuso ao longo do tempo com foco em períodos de exposição e abstinência do uso das SPA monitoradas. Como mencionado acima, parâmetros de controle dos achados positivos foram utilizados por meio de diferentes abordagens para confirmação do resultado suspeito.

Para a confirmação da exposição às drogas sintéticas MDMA, seu metabólito MDA, LSD e cetamina em matriz de cabelo em razão do fato de não terem sido detectadas em matrizes biológicas de urina e sangue (exceção da cetamina em um caso), foi adotada a seguinte abordagem: foram consultadas as respostas apresentadas no questionário sociodemográfico a respeito do consumo de SPA e realizada a análise do líquido de lavagem do cabelo e comparado com as análises das amostras extraídas. O procedimento de análise do líquido de lavagem baseou-se na ressuspensão do extrato seco obtido durante a lavagem da amostra com 50 µL da solução composta por fase móvel aquosa (A): metanol (70:30, v/v), transferido

para um *microinsert* e depois *vial* sendo fechado com tampa, e injetados 5 µL no sistema CL–EM/EM no mesmo método descrito no item 3.4.1.12. O resultado da análise foi aplicado na seguinte fórmula; razão do líquido de lavagem: área do analito detectada na solução de lavagem / área do analito obtida durante a análise de cabelo. Se a área do analito do líquido de lavagem for superior ao da amostra indica contaminação externa (30,32).

Em todas as amostras testadas com suspeita de contaminação externa, os pacientes reportaram fazer o uso de drogas sintéticas e a análise do líquido de lavagem não detectou a presença das drogas sintéticas MDMA, MDA, LSD e cetamina. Nesse caso, portanto, confirmamos a detecção das respectivas drogas sintéticas em matriz queratínica de cabelo das amostras com suspeita de contaminação externa.

Analizando os resultados da última etapa do protocolo sistemático de análises em amostras biológicas, em que foram coletadas 113 amostras com comprimentos de matriz distintos totalizando 421 amostras analisadas, a menor quantidade disponível de amostras de cabelo em comparação com a de sangue e urina está relacionada a dois fatores: alopecia da região do vértice posterior da cabeça em homens e fatores estéticos (predominante no sexo feminino). A quantidade de segmentos foi menor no sexo masculino ao fato do perfil do corte de cabelo ser curto (prevalência de um segmento apenas) em comparação com o sexo feminino o qual é mais longo (prevalência de cinco segmentos).

O critério de escolha de cinco segmentos equivalente a 7,5 meses como janela de detecção levou em consideração que regiões distais do cabelo podem sofrer processo de descamação e quebra da matriz acarretando em perda dos analitos. Esse fenômeno começa a ocorrer a partir de 10 cm (10 meses da exposição) com maior degradação a partir de 12 cm (2,9).

De forma contrária aos achados nas matrizes com menor janela de detecção, a classe de SPA mais prevalente foi a de antidepressivos, representada, sobretudo, pela sertralina, a qual é uma classe de fármaco utilizada de forma crônica e contínua em pacientes, principalmente, com diagnóstico de depressão; diagnóstico predominante no grupo monitorado neste estudo (35,135,143). A classe dos benzodiazepínicos teve também sua alta predominância na matriz de cabelo,

indicado o seu uso prolongado, o que não é recomendado frente às características e riscos apresentados pelos benzodiazepínicos já apresentados nesse item de discussão.

No que tange à detecção das drogas de abuso em cabelo, a detecção do marcador de exposição ao *crack* (AEME) foi maior comparada com as demais matrizes biológicas que possuem menor janela de detecção. Esse fator pode estar relacionado à meia vida de eliminação desse metabólito, a qual é relativamente curta, em média de 18 a 21 minutos, quando é, então, metabolizada em anidroecgonina (não monitorada neste estudo) (144).

Associado também a essa questão farmacocinética, temos a maior detecção do sedativo não benzodiazepínico zolpidem em matriz de cabelo quando comparado com as demais matrizes testadas. O zolpidem apresenta meia vida de eliminação de 2-3 horas e é indicado terapeuticamente em casos de insônia para o tratamento de curto prazo (entre duas a seis semanas) na dose mais baixa possível (132). Diante disso, verificamos no grupo de pacientes monitorados que o uso de zolpidem persiste ao longo de 7,5 meses com sinalização de aumento de dosagem ao longo do tempo em 63,6% dos pacientes em que foi detectada essa SPA. Ainda relacionado ao item, é importante ressaltar que tanto a insônia persistente quanto o uso crônico de zolpidem são fatores que apresentam forte correlação com a ideação e comportamento suicida (59,145).

Como mencionado, na matriz de cabelo foi possível detectar substâncias não identificadas nas demais matrizes, especificamente para as drogas sintéticas MDMA, seu metabólito MDA, LSD e cetamina reforçando a relevância do uso da matriz queratínica para avaliação pregressa de diferentes substâncias assim como outras possíveis aplicações clínicas.

Entre essas aplicações, ressalta-se a possibilidade de investigação de transtorno perceptivo persistente causado pelo uso de alucinógenos (HPPD), o qual é um distúrbio prolongado associado ao uso de drogas alucinógenas, principalmente o LSD, uma SPA alucinógena podendo causar distúrbios comportamentais e alterações de humor e visuais que pode resultar em futuras TS nesses usuários. Segundo Brodrick e colaboradores, os estudos apontam para uma baixa prevalência de HPPD, que pode ser de difícil estimativa, frente ao uso limitado de drogas

alucinógenas na população geral e a busca ativa por tratamento com receio de culpa e/ou estigmatização (146,147). As análises toxicológicas em cabelo podem auxiliar nesse processo de detecção de alucinógenos ao longo de vários segmentos de cabelo de pacientes com suspeita ou diagnóstico confirmado de HPPD. Considerando as análises realizadas neste estudo, em dois pacientes foram detectados LSD e em três a cetamina, a qual também apresenta efeitos alucinógenos, no entanto não foi realizada análise diagnóstica para HPPD.

Como citado nos resultados, foi identificada a menor prevalência de detecção do opioide fentanil e do benzodiazepínico midazolam em matriz queratínica. O fator relacionado à predominância desses compostos na matriz de sangue e urina também já foi abordada nesse trabalho, o qual está atrelado ao procedimento de IOT e, conseqüentemente, à gravidade da condição clínica do paciente durante atendimento na UER. No entanto, também foram detectadas essas SPA em matriz queratínica, as quais podem estar ligadas a alguns fatores, entre eles relacionados a TS anteriores a desse projeto, e também foi necessário atendimento emergencial com uso de fentanil e midazolam para IOT; realização de procedimentos de imagem como endoscopia, o qual se utiliza o midazolam para sedação, ou até mesmo o uso de fentanil com finalidade de abuso.

Outra forma abordada de apresentar os dados das análises de cabelo por segmentos neste trabalho foi através de gráficos com o perfil de exposição ao longo do tempo considerando os segmentos E (distal) até o A (proximal). Entre esses resultados, vimos o perfil diferente para cada classe de SPA sinalizando aumento, diminuição ou estabilidade em relação à exposição desses compostos ao longo de 7,5 meses. Essas variações de aumento observadas podem estar associadas à necessidade de aumento de dose em decorrência de tolerância, TS anterior utilizando grandes quantidades do fármaco prescrito, possíveis alterações na farmacocinética ou por interação medicamentosa, não seguimento da posologia indicada. Já as variações de diminuição podem estar atreladas à diminuição da dose administrada em decorrência de manifestações de eventos adversos, baixa anuência do paciente, descontinuação do uso em substituição por outro fármaco, possíveis alterações na farmacocinética ou por interação medicamentosa.

No entanto, entre todas as classes analisadas, o resultado obtido para a cocaína foi identificado como um dado expressivo, em que 84,1% dos pacientes

expostos à cocaína/*crack* diminuíram o seu padrão de exposição ao longo dos meses, e a minoria aumentou ou continuou com o mesmo padrão de consumo de cocaína/*crack*. Esse dado não se relaciona a um perfil de abstinência, visto que foram detectados cocaína e seus metabólitos também em urina e plasma, matrizes que abrangem uma janela de detecção menor. Esse dado indica um perfil de tratamento da dependência à cocaína/*crack* com diminuição do consumo e associado ao tratamento farmacológico concomitante a diferentes classes terapêuticas, entre elas antidepressivos, benzodiazepínicos e antipsicóticos.

Por fim, o perfil de exposição ao longo do tempo considerando os diferentes segmentos foi apresentado de forma individual, mostrando que para cada paciente é possível obter um perfil histórico de exposição às diferentes SPA ao longo do tempo. Essa análise pode ser um possível exame a ser solicitado pelos médicos psiquiatras, e demais profissionais da saúde para cada paciente com suspeita de transtornos de ordem mental a fim de se obter um registro fidedigno relacionado às exposições pregressas às SPA, e com isso auxiliar para um diagnóstico preciso e, consequentemente, na proposição de uma terapia individualizada.

As análises toxicológicas feitas em matrizes alternativas como é o cabelo estão bem consolidadas em outras áreas, como na toxicologia forense, no monitoramento de trabalhadores durante jornada de trabalho e, exclusivamente, no Brasil como critério para obtenção de carteira de habilitação profissional. Todavia, no aspecto clínico principal foco desse trabalho ainda são necessários investimentos e pesquisa controlada com metodologias específicas para se obter dados de correlação entre a dose administrada e concentração depositada de diferentes substâncias, podendo ser utilizada em um possível processo de monitorização terapêutica de longo prazo. Outra possibilidade para área clínica seria pela busca de possíveis marcadores detectados nessa matriz e que apresentam correlação com processos patológicos que poderão se desenvolver.

6. CONCLUSÃO

No passado, as análises toxicológicas ganhavam evidência perante a sociedade em razão da sua aplicação no auxílio da determinação de causa morte e no diagnóstico agudo de intoxicações causadas por diferentes xenobióticos. No entanto, com o avanço periódico dos recursos analíticos e com a disponibilidade de novas substâncias psicoativas, a aplicação das análises toxicológicas em múltiplas matrizes biológicas em diferentes áreas do conhecimento é uma necessidade constante e urgente. Sob o aspecto clínico, sua importância está no fato de ser o único meio capaz de fornecer evidência fidedigna da natureza e magnitude da exposição a uma droga de abuso ou a diferentes classes de substâncias terapêuticas, permitindo, portanto, seu emprego como tomada de decisão para o tratamento e acompanhamento das intoxicações, auxílio no diagnóstico diferencial e/ou monitorização em múltiplas especialidades médicas, entre elas a psiquiatria, pediatria e a clínica médica.

A utilização de um protocolo sistemático de análise toxicológica abrangente em uma condição de relevância clínica e epidemiológica, dada a sua prevalência e gravidade como é a atenção ao paciente com comportamento suicida, mostrou sua importância neste trabalho, essencialmente para atuar na prevenção às tentativas de suicídio.

É válido lembrar que o comportamento suicida é um fenômeno complexo, multideterminado, onde fatores de risco predisponentes e precipitantes relacionados ao uso e abuso de SPAs podem aumentar a chance de um indivíduo terminar com a própria vida. Esses fatores não devem ser vistos como absolutos, mas sim como sinalizadores de que há a necessidade de maior atenção e cuidado para o indivíduo que os combina (35). Atuando, especificamente, nesses fatores relacionados ao uso e abuso de SPA que as análises toxicológicas em múltiplas matrizes podem contribuir com esses pacientes e profissionais de saúde.

Com os resultados obtidos e apresentados, é importante a compreensão dos mesmos e assim adotar medidas práticas para minimizar os fatores de risco relacionados ao uso de SPA vs as tentativas de suicídio. Como exemplo, a atuação de equipe multiprofissional (psiquiatras, clínicos, psicólogos, enfermeiros,

farmacêuticos, biomédicos, entre outros), com maior participação de farmacêuticos clínicos para atuar junto ao paciente praticando a atenção farmacêutica a fim de orientar sobre o regime posológico contínuo dos fármacos psicoativos, detectar interações entre diferentes SPA e assim minimizar os riscos. Outra medida é a adoção da monitorização terapêutica contínua desses pacientes, uma vez que foi observada uma alta porcentagem de pacientes depressivos com níveis subterapêuticos de antidepressivos, antipsicóticos, ansiolíticos, entre outros.

A análise segmentar em cabelo mostrou ser uma ferramenta importante para fins de diagnóstico e controle de exposição à SPA em longo prazo. Com isso, é possível que psiquiatras reconheçam o histórico pregresso do uso de SPAs de forma fidedigna e não somente nas informações provenientes da entrevista com o paciente.

Portanto, as análises toxicológicas aplicadas nesse aspecto podem ser consideradas ferramentas no auxílio a medidas de prevenção e promoção de saúde, evitando dessa maneira os prejuízos causados por elas nas esferas da saúde, financeira e social.

7. REFERÊNCIAS

1. Watson KD, Wexler P. History of toxicology. *Inf Resour Toxicol*. 2009;(2):11–29.
2. Flanagan RJ, Cuypers E, Maurer HH, Whelpton R. *Fundamentals Of Analytical TOxicology*. Second Edi. John Wiley & Sons L, editor. 2020. 636 p.
3. Moreau RL de M, Siqueira MEPB de. *Toxicologia Analítica*. 2.ed. Koogan G, editor. 2016. 528 p.
4. Maurer HH. Analytical Toxicology. *Mol Clin Environ Toxicol Vol 2 Clin Toxicol*. 2010;2:317–37.
5. Flanagan RJ. Developing an analytical toxicology service: Principles and guidance. *Toxicol Rev*. 2004;23(4):251–63.
6. Maurer HH. Systematic toxicological analysis of drugs and their metabolites by gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*. 1992;580(1–2):3–41.
7. Maurer HH. Systematic toxicological analysis procedures for acidic drugs and/or metabolites relevant to clinical and forensic toxicology and/or doping control. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*. 1999;733(1–2):3–25.
8. Linden R, Sartori S, Kellermann E, Souto AA. Identificação de substâncias em análise toxicológica sistemática utilizando um sistema informatizado para cálculo de parâmetros cromatográficos e busca em bases de dados. *Quim Nova*. 2007;30(2):468–75.
9. Kintz P, Salomone A, Vincenti M. Hair analysis in clinical and forensic toxicology. *Hair Analysis in Clinical and Forensic Toxicology*. 2015. 1–392 p.
10. Cardoso MS, Lanaro R, Dolores RC, Morais DR, Arantes ACF, Oliveira KD, et al. Determination of Drugs of Abuse in Hair by LC-MS-MS: Application to Suicide Attempts Investigation. *J Anal Toxicol*. 2022;46(5):577–81.
11. Hans H. Maurer, Karl Pfleger AAW. Mass spectral and GC data of drugs,

- poisons and their metabolites [Internet]. Wiley; 2016. p. 1756. Available from: www.wiley.com/go/databases.
12. Da Silva CS. Avaliação da exposição do tamanduá-bandeira (*Myrmecophaga tridactyla*) a agrotóxicos no cerrado brasileiro. UNICAMP; 2020.
 13. Rodrigues BT. Estratégias emergentes de preparo de amostras de sangue para análises toxicológicas postmortem. UNICAMP; 2022.
 14. Flanagan RJ, Braithwaite RA, Brown SS, Widdop B, de Wolff FA. Basic analytical toxicology [Internet]. Geneva: World Health Organization; 1995. 298 p. Available from: <https://www.ptonline.com/articles/how-to-get-better-mfi-results>
 15. Lizot LF, Da Silva LL, Spaniol B, Antunes MV, Linden R, Lanaro R. Fast determination of basic drugs in plasma by gas chromatography with nitrogen phosphorus detector. *Quim Nova*. 2012;35(6).
 16. Meyer MR, Peters FT, Maurer HH. Automated mass spectral deconvolution and identification system for GC-MS screening for drugs, poisons, and metabolites in urine. *Clin Chem*. 2010;56(4):575–84.
 17. Segura J, Ventura R, Jurado C. Derivatization procedures for gas chromatographic – mass spectrometric determination of xenobiotics in biological samples, with special attention to drugs of abuse and doping agents. *J Chromatogr B*. 1998;713:61–90.
 18. Maurer HH. Current role of liquid chromatography – mass spectrometry in clinical and forensic toxicology. *Anal Bioanal Chem*. 2007;1315–25.
 19. Scott E, Hadland SL. Objective testing – Urine and other Drug Tests. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* [Internet]. 2016;25(3):549–65. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4920965/pdf/nihms764832.pdf>
 20. Dinis-Oliveira RJ, Vieira DN, Magalhães T, Dinis-oliveira RJ. Guidelines for Collection of Biological Samples for Clinical and Forensic Toxicological Analysis. *Forensic Sci Res* [Internet]. 2017;1790. Available from: <https://doi.org/10.1080/20961790.2016.1271098>
 21. Rose C, Parker A, Jefferson B, Cartmell E, Parker A, Jefferson B, et al. The

- Characterization of Feces and Urine: A Review of the Literature to Inform Advanced Treatment Technology The Characterization of Feces and Urine : A. Crit Rev Environ Sci Technol. 2015;3389(May).
22. Moffat AC, Osselton MD, Widdop B, Jo Watts. Clarke's Analysis of Drugs and Poisons, 4th Edition. 4th Editio. 2011. 2609 p.
 23. Oga S, Carvalho MMA, Batistuzzo JAO. Fundamentos de Toxicologia. 5 edição. São Paulo -SP, Rio de Janeiro-RJ: Atheneu; 2021. 822 p.
 24. American Psychological Association (APA). Dictionary of Psychology [Internet]. 2023. Available from: <https://dictionary.apa.org/subtherapeutic-dose>
 25. Clarke W. Drug Monitoring Clinical Challenges in Therapeutic Drug Monitoring. 2106.
 26. Kronstrand R, Scott K. Incorporation 1 Drug into Hair. In: Kintz P, editor. Analytical and Practical Aspects of Drug Testing in Hair. Boca Raton; 2007. p. 1–23.
 27. Yang F, Zhang Y, Rheinst MC. The structure of people ' s hair. PeerJ. 2014;19.
 28. Marilia CS. Análise toxicológica de substâncias psicoativas em cabelo: desenvolvimento de método e aplicação na investigação de tentativas de suicídio atendidas em unidade de emergência de hospital universitário. UNICAMP; 2020.
 29. Delplancke TDJ, De Seymour J V., Tong C, Sulek K, Xia Y, Zhang H, et al. Analysis of sequential hair segments reflects changes in the metabolome across the trimesters of pregnancy. Sci Rep. 2018;8(1):1–12.
 30. Kintz P. Hair Analysis in Forensic Toxicology: An Updated Review with a Special Focus on Pitfalls. 2017;5480–6.
 31. Cuypers E, Flanagan RJ. The interpretation of hair analysis for drugs and drug metabolites. Clin Toxicol. 2018 Feb;56(2):90–100.
 32. Society of Hair Testing. Recommendations for Hair Testing in Forensic Cases Society of Hair Testing Criteria for mass spectrometric analysis. Forensic Sci Int [Internet]. 2004;145:83–4. Available from:

http://www.soht.org/pdf/Consensus_on_Hair_Analysis.pdf

33. Martinieks D, Gerostamoulos D, Wright P, Drummer O. The effectiveness of decontamination procedures used in forensic hair analysis. *Forensic Sci Med Pathol.* 2018;14(3):349–57.
34. Kintz P. Hair analysis in forensic toxicology. Wiley Period Inc. 2018;1(1).
35. Botega NJ. Crise Suicida - Avaliação e Manejo. 1st ed. Artmed, editor. São Paulo -SP; 2015. 347 p.
36. Bertolote JM, Mello-Santos C, Botega NJ. Detecção do risco de suicídio nos serviços de emergência psiquiátrica. *Rev Bras Psiquiatr.* 2010;32:87–93.
37. Klonsky ED, May AM, Saffer BY. Suicide, Suicide Attempts, and Suicidal Ideation. *Annu Rev Clin Psychol.* 2016;12(December):307–30.
38. Turecki G, Brent DA, Gunnell D, O'Connor RC, Oquendo MA, Pirkis J, et al. Suicide and suicide risk. *Nat Rev Dis Prim.* 2019;5(1).
39. World Health Organization(WHO). Preventing suicide Preventing suicide [Internet]. Geneva; 2014. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241564779>
40. Brasil. Ministério da Saúde. Mortalidade por suicídio e notificações de lesões autoprovocadas no Brasil. *Bol Epidemiológico.* 2021;52:1–10.
41. Da Silva DA, Marcolan JF. Tentativa de suicídio e suicídio no Brasil: análise epidemiológica. *Med.* 2021;54(4).
42. World Health Organization(WHO) 2021. Suicide worldwide in 2019 [Internet]. 2021. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240026643>
43. Souza MLP de, Deslandes F, Garnelo L. Modos de vida e modos de beber de jovens indígenas em um contexto de transformações. *Cien Saude Colet.* 2010;15(3):709–16.
44. Da Silva CCF, Da Silveira IU, Stefanello S, Botega NJ. Suicide Prevention Training for Professionals in the Public Health Network in a Large Brazilian City. *Arch Suicide Res.* 2011;15(4):384–9.
45. Brasil. Perfil epidemiológico das tentativas e óbitos por suicídio no Brasil e a

- rede de atenção à saúde. Interface - Comun Saúde, Educ [Internet]. 2018;22(67):1135–46. Available from: file:///C:/Users/rafae/Dropbox (Versão anterior)/My PC (LAPTOP-MNT39M7K)/Desktop/BE-suic--dio-24-final.pdf
46. Marín-León L, Barros MBA. Mortes por suicídio: Diferenças de sexo e nível socioeconômico. Rev Saude Publica. 2003;37(3):357–63.
 47. Botega NJ, Marín-León L, Oliveira HB de, Barros MB de A, Silva VF da, Dalgalarondo P. [Prevalence of suicidal ideation, suicide plans, and attempted suicide: a population-based survey in Campinas, São Paulo State, Brazil]. Cad saúde pública / Ministério da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Esc Nac Saúde Pública. 2009;25(12):2632–8.
 48. Sgobin SMT, Traballi ALM, Botega NJ, Coelho OVR. Custo direto e indireto de tentativas de suicídio em um hospital geral: Estudo de custo de doença. Sao Paulo Med J. 2015;133(3):218–26.
 49. World Health Organization(WHO). Drugs (psychoactive) meaning [Internet]. 2016. Available from: https://www.who.int/health-topics/drugs-psychoactive#tab=tab_1
 50. World Health Organization. Neurociência do Uso e da Dependência de Substâncias Psicoativas. ROCA, editor. 2006. 261 p.
 51. Nelson LS, Howland MA, Lewin NA, Silas W S, Goldfrank LR, Robert S H. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. Eleventh E. New York: McGraw-Hill Education; 2019. 2101 p.
 52. Edwards G, Marshall EJ, Cook CCH. O tratamento do alcoolismo: um guia para profissionais da saúde. 3rd ed. Porto Alegre: Artmed; 1999. 320 p.
 53. Moeller FG, Barratt ES, Ph D, Dougherty DM, Ph D, Schmitz JM, et al. Reviews and Overviews Psychiatric Aspects of Impulsivity. Am J Psychiatry. 2001;(November):1783–93.
 54. Kuhns JB, Clodfelter TA. Aggression and Violent Behavior Illicit drug-related psychopharmacological violence: The current understanding within a causal context. Aggress Violent Behav [Internet]. 2009;14(1):69–78. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.avb.2008.11.001>

55. Hoaken PNS, Stewart SH. Drugs of abuse and the elicitation of human aggressive behavior. *Addict Behav.* 2003;28:1533–54.
56. Diehl A, Cordeiro DC, Laranjeira R, et al. Dependência Química: Prevenção, Tratamento e Políticas Públicas. *Artmed*; 2011. 528 p.
57. Stankowski R V, Kloner RA, Rezkalla SH. Cardiovascular consequences of cocaine use. *Trends Cardiovasc Med* [Internet]. 2015;25(6):517–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tcm.2014.12.013>
58. Gazoni FM, Truffa AAM, Kawamura C, Guimarães HP, Lopes RD, Sandre LV, et al. Complicações Cardiovasculares em Usuário de Cocaína. Relato de Caso *. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2006;18:427–32.
59. Lavigne JE, Ph D, Hur K, Ph D, Kane C, Au A, et al. Prescription Medications for the Treatment of Insomnia and Risk of Suicide Attempt: a Comparative Safety Study. *J Gen Intern Med* [Internet]. 2017;1554–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11606-019-05030-6>
60. Cato V, Holländare F, Nordenskjöld A, Sellin T. Association between benzodiazepines and suicide risk: A matched case-control study. *BMC Psychiatry.* 2019;19(1):1–7.
61. Bergfeld IO, Mantione M, Figee M, Schuurman PR, Lok A, Denys D. Treatment-resistant depression and suicidality. *J Affect Disord* [Internet]. 2018;235(February):362–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.04.016>
62. Brent DA. Antidepressants and Suicidality. *Psychiatr Clin North Am* [Internet]. 2016;39(3):503–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psc.2016.04.002>
63. Dragioti E, Solmi M, Favaro A, Fusar-Poli P, Dazzan P, Thompson T, et al. Association of Antidepressant Use with Adverse Health Outcomes: A Systematic Umbrella Review. *JAMA Psychiatry.* 2019;76(12):1241–55.
64. Kaminski JA, Bschor T. Antidepressants and suicidality: A re-analysis of the re-analysis. *J Affect Disord.* 2020;266(September 2019):95–9.
65. Da Rocha FF, Alvarenga NB, Lage NV, Trivelato ALL, Barros AC, Corrêa H. Antipsicóticos atípicos e comportamento suicida em pacientes esquizofrênicos

- ou esquizoafetivos. *Rev Psiquiatr Clin*. 2010;37(5):228–32.
66. Janez Klavz, Maksimiljan Gorenjak MM. Suicide attempt with a mix of synthetic cannabinoids and synthetic cathinones: Case report of non-fatal intoxication with AB-CHMINACA ,. *Forensic Sci Int*. 2016;265:121–4.
 67. Safioti A, Ricardi T, Faculdade C, Estadual U, Prof U. Relatório Anual dos Atendimentos do Centro de Informação e Assistência Toxicológica de Campinas - 2021. 2022; Available from: <https://www.fcm.unicamp.br/centros/centro-de-informacao-e-assistencia-toxicologica-ciatox-de-campinas/relatorios-de-atendimento>
 68. Safioti A, Ricardi T, Faculdade C, Estadual U, Prof U. Relatório Anual dos Atendimentos do Centro de Informação e Assistência Toxicológica de Campinas - 2020 [Internet]. Campinas - SP; 2021. Available from: <https://www.fcm.unicamp.br/centros/centro-de-informacao-e-assistencia-toxicologica-ciatox-de-campinas/relatorios-de-atendimento>
 69. Fleury MKSB de AC. Manual de Coleta em Laboratório Clínico - Programa Nacional de Controle de Qualidade. In 2019.
 70. Ferreira AGP, Martins CRF, Ferreira JAP de S, Siqueira LF de G, Ferreira LAP, Bazzo ML, et al. Técnicas para Coleta de Sangue. Ministério da Saúde Secr Políticas Saúde Programa Nac DST e Aids. 2001;3ed.:53.
 71. Kintz P, Villain M, Cirimele V. Hair Analysis for Drug Detection. 2006;28(3):442–6.
 72. ANVISA AN de VS—. Registro produto para diagnóstico- tira para detecção em urina de cocaína e metabólitos [Internet]. Consultas Produtos para Saúde - ABON-COC-150. 2021. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/saude/25351788848201428/>
 73. Gesellschaft für Toxikologische und Forensische Chemie (GTFCh). Guideline for quality control in forensic-toxicological analyses. *Toxichem Krimtech*. 2009;76(3):142–76.
 74. Henry AS, Ph D. Analysis of Drugs of Abuse by GC / MS Using Ultra Inert Universal Sintered Frit Liners Author.

75. Brasil. Ministério da Saúde. Dia Mundial de Prevenção do Suicídio [Internet]. 10/9 – Dia Mundial de Prevenção do Suicídio. 2020 [cited 2023 Mar 24]. Available from: <https://bvsmis.saude.gov.br/10-9-dia-mundial-de-prevencao-do-suicidio/>
76. Bertolote JM, Fleischmann A. Suicide and psychiatric diagnosis: a worldwide perspective. *World Psychiatry* [Internet]. 2002;3:181–5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1489848/>
77. Botega NJ. Comportamento suicida: epidemiologia. 2014;2009:231–6.
78. Schulz M, Schmoldt A, Andresen-Streichert H, Iwersen-Bergmann S. Revisited: Therapeutic and toxic blood concentrations of more than 1100 drugs and other xenobiotics. *Crit Care*. 2020;24(1):1–4.
79. Gallo, MA. “History and scope of toxicology.” In: Hill M, editor. *Cassarett and Doull’s Toxicology The Basic Science of Poisons (Klassen)* 5th ed [Internet]. 5th ed. New York; 1996. p. 3–11. Available from: <https://www.ptonline.com/articles/how-to-get-better-mfi-results>
80. Da Costa JL. Eletroforese capilar como ferramenta analítica para toxicologia forense. 2008;
81. World Health Organization(WHO). Preventing suicide: A global imperative. WHO Press. Geneva; 2014.
82. Stefanello S, Cais CF da S, Mauro MLF, Freitas GVS de, Botega NJ. Gender differences in suicide attempts: preliminary results of the multisite intervention study on suicidal behavior (SUPRE-MISS) from Campinas, Brazil. *Rev Bras Psiquiatr*. 2007;30(2):139–43.
83. Bilsen J. Suicide and Youth: Risk Factors. *Front Psychiatry*. 2018;9(October):1–5.
84. Auger N, Chadi N, Ayoub A, Brousseau É, Low N. Suicide Attempt and Risk of Substance Use Disorders among Female Youths. *JAMA Psychiatry*. 2022;79(7):710–7.
85. Park S, Lee Y, Youn T, Kim BS, Park JI, Kim H, et al. Association between level of suicide risk , characteristics of suicide attempts , and mental disorders

- among suicide attempters. 2018;1–7.
86. Gomes J de A, de Souza DM, Oliveira KD, Gallassi AD. Psychoactive substances use before suicide: detailed analysis of all cases that occurred in the Brazilian Federal District in a 10-years period. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2022;22(1):1–12. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12888-022-04082-z>
 87. Theodore RS, Basco MR, Biggan JR. Diagnostic Disagreements in Bipolar Disorder: The Role of Substance Abuse Comorbidities. 2012;2012.
 88. Fernandes MA, Pinto KLC, Teixeira Neto JA, Magalhães JM, Carvalho CMS de, Oliveira ALCB de. Transtornos mentais e comportamentais por uso de substâncias psicoativas em hospital psiquiátrico. *SMAD Rev Eletrônica Saúde Ment Álcool e Drog* (Edição em Port. 2018;13(2):64–70.
 89. United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). Guidelines for Testing Drugs under International Control in Hair, Sweat and Oral Fluid. New York; 2014.
 90. European Workplace Drug Testing Society (EWDTS). European Guidelines for Workplace Drugs and Alcohol Testing in Hair. 2015.
 91. Flegel R. Regulatory Program Updates and Mandatory Guidelines Center for Substance Abuse Prevention Drug Testing Advisory Board [Internet]. 2022. Available from: <https://www.samhsa.gov/sites/default/files/meeting/dtab-program-updates-mandatory-guidelines-062022.pdf>
 92. Vandevenne M, Vandenbussche H, Verstraete A. Detection time of drugs of abuse in urine. *Acta Clin Belg*. 2000;55(6):323–33.
 93. Verstraete AG. Detection Times of Drugs of Abuse in Blood, Urine , and Oral Fluid. 2004;26(2):200–5.
 94. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 344, de 12 de maio de 1998 [Internet]. 1998. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/1998/prt0344_12_05_1998_rep.html
 95. Severus E, Bauer M, Geddes J. Efficacy and Effectiveness of Lithium in the Long-Term Treatment of Bipolar Disorders: An Update 2018.

- Pharmacopsychiatry. 2018;51(5):173–6.
96. Dodds T. Prescribed Benzodiazepines and Suicide Risk:A Review of the Literature. Prim care companion CSN Disord. 2017;19(2):1–6.
 97. Dokkedal-Silva V, Berro LF, Galduróz JCF, Tufik S, Andersen ML. Clonazepam: Indications, Side Effects, and Potential for Nonmedical Use. Harv Rev Psychiatry. 2019;27(5):279–89.
 98. Basit H, Kahwaji CI. Clonazepam [Internet]. StatPearls. 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556010/#!po=96.8750>
 99. Gibbons RD, Hur K, Quinn PD. Concomitant opioid and benzodiazepine use and risk of suicide attempt and intentional self-harm: Pharmacoepidemiologic study. Drug Alcohol Depend. 2021;228:1–16.
 100. Taipale H, Särkilä H, Tanskanen A, Kurko T, Taiminen T, Tiihonen J, et al. Incidence of and Characteristics Associated with Long-term Benzodiazepine Use in Finland. JAMA Netw Open. 2020;3(10).
 101. Dhaliwal JS, Rosani A, Saadabadi A. Diazepam. StatPearls [Internet]. 2023; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537022/>
 102. Huf G, Coutinho ESF, Adams CE. Haloperidol mais prometazina para pacientes agitados - Uma revisão sistemática. Rev Bras Psiquiatr. 2009;31(3):265–70.
 103. Singh HK, Saadabadi A. Sertraline [Internet]. StatPearls. 2023. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547689/#_NBK547689_pubdet_
 104. Coupland C, Hill T, Morriss R, Arthur A, Moore M, Hippisley-Cox J. Antidepressant use and risk of suicide and attempted suicide or self harm in people aged 20 to 64: Cohort study using a primary care database. BMJ. 2015;350:1–13.
 105. Mauricio AAV, Oliveira LVC, Girardi SC, Leitão VBG, Nunes VCMO. REMUME-Relação Municipal de Medicamentos Essenciais-Campinas. Secr Saúde Campinas [Internet]. 2023;1–23. Available from: https://saude.campinas.sp.gov.br/assist_farmaceutica/REMUME.pdf

106. Roglio VS, Borges EN, Rabelo-Da-Ponte FD, Ornell F, Scherer JN, Schuch JB, et al. Prediction of attempted suicide in men and women with crack-cocaine use disorder in Brazil. *PLoS One*. 2020;15(5):1–19.
107. Borges G, Walters EE, Kessler RC. Associations of Substance Use , Abuse , and Dependence with Subsequent Suicidal Behavior. 2000;151(8).
108. Cantão L, Botti NCL. Comportamento suicida entre dependentes químicos. *Rev Bras Enferm*. 2016 Apr;69(2):389–96.
109. Wilcox HC, Conner KR, Caine ED. Association of alcohol and drug use disorders and completed suicide: an empirical review of cohort studies. *Drug Alcohol Depend*. 2004 Dec;76:S11–9.
110. Henrique F, Kessler P, Terra MB, Faller S, Stolf AR, Peuker AC, et al. Crack Users Show High Rates of Antisocial Personality Disorder, Engagement in Illegal Activities and Other Psychosocial Problems. 2012;370–80.
111. United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). Drug Market Trends Cannabis [Internet]. 2022. 123 p. Available from: https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/wdr-2022_booklet-3.html
112. Beautrais AL, Joyce PR, Ulder RTM. Cannabis abuse and serious suicide attempts. 1999;94(August 1998):1155–64.
113. Bucarechi F, Prado CC, Branco MM, Soubhia P, Metta GM, Mello SM, et al. Poisoning by illegal rodenticides containing acetylcholinesterase inhibitors (chumbinho): A prospective case series. *Clin Toxicol*. 2012;50(1).
114. Agência Nacional de Vigilância (ANVISA). Agrotóxico utilizado como chumbinho é retirado do mercado brasileiro [Internet]. Nota. 2012. Available from: http://antigo.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=240614&_101_type=content&_101_groupId=21
115. NIDA. Suicide Deaths Are a Major Component of the Opioid Crisis that Must Be Addressed. 2019; Available from: <http://nida.nih.gov/about-nida/noras->

- blog/2019/09/suicide-deaths-are-major-component-opioid-crisis-must-be-addressed Accessed 4 Apr. 2023.
116. Rizk MM. Suicide Risk and Addiction: The Impact of Alcohol and Opioid Use Disorders. 2021;194–207.
 117. Dhossche DM. Toxicology of suicide: Touchstone for suicide prevention? *Med Sci Monit.* 2003;9(4):9–20.
 118. Masdrakis VG, Baldwin DS. Prevention of suicide by clozapine in mental disorders: systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2023;69:4–23. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2022.12.011>
 119. Sandson NB, Armstrong SC, Cozza KL. An overview of psychotropic drug-drug interactions. *Psychosomatics.* 2005;46(5):464–94.
 120. Magro L, Moretti U, Leone R. Epidemiology and characteristics of adverse drug reactions caused by drugdrug interactions. *Expert Opin Drug Saf.* 2012;11(1):83–94.
 121. DRUGS.COM. drug-drug_interactions. Available from: https://www.drugs.com/drug_interactions.html
 122. Dokkedal-Silva V, Galduróz JCF, Tufik S, Andersen ML. Combined cocaine and clonazepam administration induces REM sleep loss and anxiety-like withdrawal behaviors in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 2020;197(February).
 123. Campigotto KF, Teixeira JJV, Cano FG, Sanches ACC, Cano MFF, Guimarães DSL. Detecção de risco de interações entre fármacos antidepressivos e associados prescritos a pacientes adultos. *Rev Psiquiatr Clin.* 2008;35(1):1–5.
 124. Marcolin MA, Cantarelli M da G, Garcia Junior M. Interações farmacológicas entre medicações clínicas e psiquiátricas. *Arch Clin Psychiatry (São Paulo).* 2004;31(2):70–81.
 125. Nestler EJ. The neurobiology of cocaine addiction. *Sci Pract Perspect.* 2005;3(1):4–10.
 126. Morishita S. Clonazepam as a therapeutic adjunct to improve the management of depression: a brief review. *Hum Psychopharmacol.* 2009;24:191–8.

127. NIH. Haloperidol [Internet]. StatPearls. 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560892/>
128. Stark T, Di Martino S, Drago F, Wotjak CT, Micale V. Phytocannabinoids and schizophrenia: Focus on adolescence as a critical window of enhanced vulnerability and opportunity for treatment. *Pharmacol Res* [Internet]. 2021;174(October):105938. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105938>
129. Radhakrishnan R, Addy PH, Sewell RA, Skosnik PD, Ranganathan M, D'Souza DC. Cannabis, Cannabinoids, and the Association with Psychosis [Internet]. *The Effects of Drug Abuse on the Human Nervous System*. Elsevier; 2013. 423–474 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-418679-8.00014-9>
130. Borges G, Bagge C, Cherpitel C, Conner K, Orozco R, Rossow I. A meta-analysis of acute alcohol use and the risk of suicide attempt Guilherme. *Psychol Bull*. 2017;47(5):949–57.
131. Klimkiewicz A, Ilgen MA, Bohnert ASB, Jakubczyk A, Wojnar M, Brower KJ. Suicide attempts during heavy drinking episodes among individuals entering alcohol treatment in Warsaw, Poland. *Alcohol Alcohol*. 2012;47(5):571–6.
132. NIH. Zolpidem [Internet]. StatPearls. 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK442008>
133. Błęszyńska E, Wierucki L, Zdrojewski T, Renke M. Pharmacological interactions in the elderly. *Med*. 2020;56(7):1–11.
134. Persson H, Sjöberg G, Haines J, Pronczuk de Garbino J. Poisoning Severity Score (Pss) Ipcs / Eapcct. *Clin Toxicol*. 1998;36(3):205–13.
135. Braun BF, Anjos GO, Fonseca TMA, Trevisan ER CS. Epidemiological profile of suicide attempt cases: An integrative review. 2023;19(1):112–22.
136. Alves VN, Rêgo THM, Nadai EP de, Machado Y de C. Análise da eficácia do lítio na prevenção de suicídio em pacientes com transtornos do humor: uma revisão integrativa Analysis of the efficacy of lithium in the prevention of suicide in patients with mood disorders: an integrative review Análisis de la e. *Res Soc*

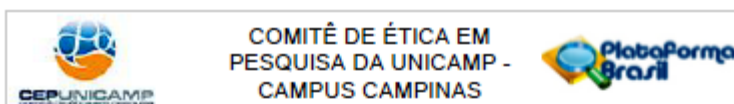
Dev. 2022;2022:1–8.

137. Nierenberg AA, Farabaugh AH, Alpert JE, Gordon J, Worthington JJ, Rosenbaum JF, et al. Timing of onset of antidepressant response with fluoxetine treatment. *Am J Psychiatry*. 2000;157(9):1423–8.
138. Warrington SJ. Clinical implications of the pharmacology of Sertraline. *Int Clin Psychopharmacol*. 1991;2:11–21.
139. Cantão L, Botti NCL. Comportamento suicida entre dependentes químicos. *Rev Bras Enferm*. 2016;69(2):389–96.
140. Dragisic T, Dickov A, Dickov V, Mijatovic V. Drug Addiction as Risk for Suicide Attempts. *Mater Socio Medica*. 2015;27(3):188.
141. Methling M, Krumbiegel F, Hartwig S. Hair analysis of antidepressants and antipsychotics — Overview of quantitative data. *Drug Test Anal*. 2020;(February):659–76.
142. Shen M, Xiang P, Wu H, Shen B, Huang Z. Detection of antidepressant and antipsychotic drugs in human hair. 2002;126(February):153–61.
143. Moreno RA, Hupfeld, Doris MB de MS. Psicofarmacologia de antidepressivos. 1999;21:24–40.
144. Scheidweiler KB, Plessinger MA, Shojaie J, Wood RW, Kwong TAIC. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Methylecgonidine, a Crack Cocaine Pyrolyzate. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003;307(3):1179–87.
145. McCall W V, Benca RM, Rosenquist PB, Youssef NA, McCloud L, Ph D. Reducing Suicidal Ideation Through Insomnia Treatment (REST-IT): A Randomized Clinical Trial. *Am J Psychiatry*. 2019;1–9.
146. Brodrick J, Mitchell BG. Hallucinogen Persisting Perception Disorder and Risk of Suicide. *J Pharm Pract*. 2016;29(4):431–4.
147. Han B, Compton WM, Gfroerer J, Mckeon R. Prevalence and Correlates of Past 12-Month Suicide Attempt Among Adults With Past-Year Suicidal Ideation in the United States. *J Clin Psychiatry*. 2015;(March).

8. ANEXOS

ANEXO 1 – Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)

 CEP UNICAMP COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS	 Plataforma Brasil								
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP										
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA										
Título da Pesquisa: Suicídio na Emergência: estudo de relações entre uso de substâncias psicoativas e tentativas de suicídio em unidade de emergência referenciada da cidade de Campinas -SP										
Pesquisador: Karina Diniz Oliveira										
Área Temática:										
Versão: 4										
CAAE: 58187816.6.0000.5404										
Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da UNICAMP										
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio										
DADOS DO PARECER										
Número do Parecer: 1.799.598										
Apresentação do Projeto: Introdução: 1.1 . Suicídio e comportamento suicida.Comportamento suicida é todo ato pelo qual um indivíduo causa lesão a si mesmo, independente do grau de intenção letal e do verdadeiro motivo do ato. 1 O comportamento suicida abrange os comportamentos autodestrutivos, gestos suicidas, as tentativas de suicídio e o suicídio consumado. O que diferencia esses tipos de atitudes é principalmente o grau de intencionalidade suicida, e o que os une é o componente autodestrutivo. Os gestos suicidas seriam planos e ações que apesar do componente autodestrutivo têm pouco potencial letal. As tentativas de suicídio têm um grau de intencionalidade maior e consistem em ações que, apesar do desejo de morte, não atingem seu propósito. Por fim, o suicídio pode ser consumado. No comportamento autodestrutivo indireto, há repetidamente atitudes que envolvem perigos e risco de morte, mas sem a intenção consciente de morrer. O comportamento autodestrutivo indireto não consiste em si uma doença, exceto se associado a outros transtornos, como quadros depressivos ou abuso de substâncias psicoativas.2 Atualmente, vivemos em uma sociedade com um forte componente autodestrutivo, em que o desmatamento, as guerras e a violência são problemas que fazem alguns autores considerarem nossa cultura suicida. 11.2. Histórico do suicídio.Na Antiguidade greco-romana, o suicídio era visto como um ato honroso, mas apenas para os cidadãos gregos, pois era vedado aos escravos se										
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="border: none;">Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126</td> <td style="border: none; text-align: right;">CEP: 13.083-887</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">Bairro: Barão Geraldo</td> <td style="border: none;"></td> </tr> <tr> <td style="border: none;">UF: SP</td> <td style="border: none;">Município: CAMPINAS</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">Telefone: (19)3521-8938</td> <td style="border: none;">Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fom.unicamp.br</td> </tr> </table>			Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126	CEP: 13.083-887	Bairro: Barão Geraldo		UF: SP	Município: CAMPINAS	Telefone: (19)3521-8938	Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fom.unicamp.br
Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126	CEP: 13.083-887									
Bairro: Barão Geraldo										
UF: SP	Município: CAMPINAS									
Telefone: (19)3521-8938	Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fom.unicamp.br									



Continuação do Parecer: 1.796.598

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo informações da pesquisadora:

Riscos:

os riscos potenciais seriam desconforto ao responder questionário sócio demográfico que é o único item que não faz parte da entrevista de rotina a vítimas de tentativa de suicídio.

Benefícios:

os pacientes serão seguidos pós alta via contato telefônico e reencaminhados a tratamento, com reforço sobre necessidade de adesão. Algumas causas do suicídio e tentativas, bem como métodos das mesmas serão identificadas para direcionar programas de prevenção e acompanhamento de pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Este protocolo se refere ao Projeto de Pesquisa Intitulado "Suicídio na Emergência: estudo de relações entre uso de substâncias psicoativas e tentativas de suicídio em unidade de emergência referenciada da cidade de Campinas -SP", cuja Pesquisadora responsável é a Profa. Dra Karina Diniz Oliveira **com a colaboração dos pesquisadores participantes Prof. Dr Jose Luiz da Costa e Rafael Lanaro.** A pesquisa foi enquadrada na Área Temática "Ciências da Saúde" e embasará o Projeto de Conclusão de Curso de Residência em Psiquiatria de Diego Jefferson Silva Melo. A Instituição Proponente é Hospital de Clínicas da UNICAMP. Segundo as Informações Básicas do Projeto, a pesquisa tem orçamento estimado em R\$ 5.350,00 (Cinco mil trezentos e cinquenta reais) e o cronograma apresentado contempla início do estudo para agosto de 2015, com término em outubro de 2016. Serão abordados ao todo 300 pessoas.

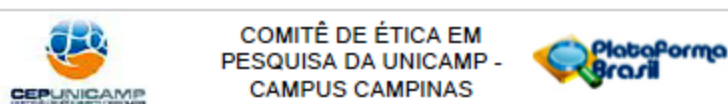
Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram analisados os seguintes documentos de apresentação obrigatória:

- 1 - Folha de Rosto Para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos: Foi apresentado o documento "rosto.pdf 14/07/2016 11:47:22" devidamente preenchido, datado e assinado.
- 2 - Projeto de Pesquisa: Foram analisados os documentos "projeto01plataforma.pdf 26/10/2016 11:48:54" e "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_741551.pdf 26/10/2016 12:01:24".
- 3 - Orçamento financeiro e fontes de financiamento: Informações sobre orçamento financeiro incluídas no documento "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_741551.pdf 26/10/2016 12:01:24".
- 4 - Cronograma: Informações sobre o cronograma incluídas nos documentos

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8938 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br

Plataforma Brasil



Continuação do Parecer: 1.726.556

"PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_741551.pdf 26/10/2016 12:01:24".

5 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido: Foi apresentado o documento "consentimentokdo.pdf 26/10/2016 11:52:29", "responsavelkdo.pdf 26/10/2016 11:51:05" e "assentimentokdo.pdf 26/10/2016 11:50:04".

6- Documentos necessários para armazenamento de material biológico humano em biorepositório conforme a Resolução CNS 441/11, itens 2.II e 6, Portaria MS 2.201/11, Capítulo II, Artigos 5º e Capítulo III, Artigo 8 e Norma Operacional CNS Nº 001/2013 anexo II: "biorepositório.pdf 26/10/2016 11:55:06"

7 - Outros documentos que acompanham o Protocolo de Pesquisa:

• carta resposta: "cartarespostakdo.pdf 26/10/2016 12:00:13"

Recomendações:

Encaminhar emenda ao CEP completado os seguintes itens:

1-Incluir nas Informações Básicas do projeto como membro da equipe de pesquisa os pesquisadores:

Diego Jefferson Silva Melo e Marcos Guilherme dos Santos Farias;

2-Anexar o cronograma atualizado, pois o cronograma anexado contempla a coleta de dados anterior a aprovação pelo CEP. Observar que o início do estudo somente poderá ser realizado após aprovação pelo CEP, conforme compromisso do pesquisador com a resolução 466/12 do CNS/MS.

3-Descrever no TCLE o significado das seguintes siglas: THC, SPA e UER

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

PROJETO APROVADO COM RECOMENDAÇÕES (VER ITEM ACIMA RECOMENDAÇÕES)

Considerações Finais a critério do CEP:

- O sujeito de pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8938 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fem.unicamp.br

ANEXO 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ao Paciente

Você está sendo convidado a participar como voluntário de um estudo. Este documento, chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, visa assegurar seus direitos e deveres como participante e é elaborado em duas vias, uma que deverá ficar com você e outra com o pesquisador.

Por favor, leia com atenção e calma, aproveitando para esclarecer suas dúvidas. Se houver perguntas antes ou mesmo depois de assiná-lo, você poderá esclarecê-las com o pesquisador. Se preferir, pode levar para casa e consultar seus familiares ou outras pessoas antes de decidir participar. Se você não quiser participar ou retirar sua autorização, a qualquer momento, não haverá nenhum tipo de penalização ou prejuízo.

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa denominada SUICÍDIO NA EMERGÊNCIA: ESTUDO DE RELAÇÕES ENTRE USO DE SUBSTÂNCIAS PSICOATIVAS (SPA) TENTATIVAS DE SUICÍDIO EM UNIDADE DE EMERGÊNCIA REFERENCIADA (UER) E SUICÍDIOS CONSUMADOS DO INSTITUTO MÉDICO LEGAL DA CIDADE DE CAMPINAS -SP, que visa a avaliar a relação existente entre o consumo de drogas e eventos relacionados a vontade de acabar com a própria vida entre os pacientes atendidos na Unidade de Emergência Referenciada do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas.

1- Justificativa e objetivos

O suicídio é uma das principais causas de morte na população brasileira, principalmente entre jovens, e pode ser prevenido se algumas de suas causas forem conhecidas. Um desses fatores é o uso de drogas, que está associado a maiores taxas de suicídio tanto em adultos quanto em adolescentes.

Um dos objetivos desse estudo é pesquisar fatores que possam levar o indivíduo a tentar ou cometer suicídio, para que as medidas de prevenção sejam adequadas.

2- Procedimentos

Ao participar do estudo você será convidado a responder um questionário, o que levará de 5 a 15 minutos em média. Além disso, precisamos que você autorize a coleta de amostras de cabelo, sangue e urina para que seja realizada uma análise visando a procurar vestígios de álcool, cocaína/crack e THC (maconha), além de outras substâncias ou eventuais fatores de risco. É importante salientar que a coleta de sangue e urina e a avaliação de risco são procedimentos que são parte da rotina do atendimento a vítimas de tentativa de suicídio. O que irá diferir nesse estudo será um questionário aplicado a quem concordar com a participação, além de coleta de amostras de cabelo para análise. Além disso, após a alta, apenas os participantes receberão telefonemas, para verificação de adesão ao tratamento, eventual uso de drogas e vontade de acabar com a própria vida. A participação é voluntária e é importante ressaltar que durante a resposta ao questionário existe o risco de você ficar desconfortável com as perguntas. Caso haja algum desconforto ou dúvida não solucionada a respeito da pesquisa, ou por qualquer outro motivo, você poderá manifestar isso ao pesquisador e poderá retirar-se da pesquisa a qualquer momento enquanto o questionário é realizado. Para melhorar o diagnóstico sua amostra poderá ser enviada a outro serviço e redirecionada ao biorrepositório da Unicamp.

() concordo com a utilização da análise de amostra de sangue

() concordo com a utilização da análise de amostra de urina

() concordo com a coleta e análise de amostra do cabelo

A participação é voluntária e a recusa não interferirá no tratamento. O sigilo será mantido para a posterior análise dos dados.

Você terá acesso a todos os exames que forem relevantes ao seu tratamento e seguimento. Os resultados referentes a esse estudo serão fornecidos pelos pesquisadores, que fazem parte da equipe de emergência psiquiátrica que fará o seu atendimento.

Caso não haja autorização, suas respostas não serão analisadas, o questionário não será aplicado, as amostras coletadas não serão analisadas, e você não receberá telefonema, mas os demais procedimentos serão mantidos, pois fazem parte da rotina a vítimas de tentativa de suicídio.

3- Dos riscos

Caso a resposta ao questionário ou a coleta de amostra de cabelo sejam desagradáveis para você, ou causem algum desconforto, salientamos que será possível interromper a resposta ao questionário ou a coleta do cabelo, bem como a participação no estudo de uma maneira geral.

4- Dos benefícios

Ao participar do estudo você será mais detalhadamente avaliado acerca da história de uso de drogas, bem como receberá um maior acolhimento, através do telefonema, o que aumentará as chances de você realizar o tratamento.

Socialmente, a avaliação de suas respostas e a análise de suas amostras serão benéficas para o desenvolvimento de avaliação de risco e estabelecimento da relação entre uso de SPA e suicídio, bem como de investigação de outras eventuais causas do problema, melhorando as medidas de prevenção do problema.

Você tem a garantia de que sua identidade será mantida em sigilo e nenhuma informação será dada a outras pessoas que não façam parte da equipe de pesquisadores. Na divulgação dos resultados desse estudo, seu nome não será citado.

Independente de participar do estudo, você terá acesso aos resultados de exames coletados, pois isso é um direito do paciente. Os resultados poderão ser fornecidos por um dos pesquisadores ou pelo médico assistente que o atenda na Unidade de Emergência Referenciada.

5- Ressarcimento e indenização

Você não será ressarcido pois toda coleta de dados será feita durante a rotina de atendimento na UER.

Você terá garantia ao direito à indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

6- Armazenamento de material

O armazenamento do material coletado será realizado para que possa ser objeto de eventuais novas pesquisas de elementos que possam ser associados a maior risco de suicídio.

Toda nova pesquisa a ser realizada com o material armazenado será submetida para aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) e, quando for o caso, da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP);

() concordo em participar do presente estudo, porém NÃO AUTORIZO o armazenamento do material biológico, devendo o mesmo ser descartado ao final desta pesquisa.

() concordo em participar do presente estudo e AUTORIZO o armazenamento do material biológico, sendo necessário meu consentimento a cada nova pesquisa, que deverá ser aprovada pelo CEP institucional e, se for o caso, pela CONEP.

O descarte do material armazenado será autorizado caso o paciente manifeste sua vontade nesse sentido.

Em caso de falecimento ou condição incapacitante, os direitos sobre o material armazenado deverão ser dados a:

_____.

Após a avaliação dos dados, haverá sigilo em relação a identidade dos participantes. Os resultados da pesquisa poderão ser apresentados e publicados em congressos e revistas científicas da área, mantendo-se o sigilo sobre os participantes. Em caso de dúvida, contatar a responsável pela pesquisa, Dra. Karina Diniz Oliveira, na Unidade de Emergência Referenciada do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, pelo telefone (019) 3521-8773. Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, CEP 13083887, Campinas, SP, e-mail karina.dinizoliveira@gmail.com.

Os pesquisadores se comprometem a cumprir todos os preceitos éticos e a fornecer todas as informações necessárias acerca do estudo, bem como de eventuais dúvidas e procedimentos, a qualquer momento em que solicitado.

Ao assinar esse termo de consentimento livre e esclarecido, em duas vias de igual teor, você declara que leu, compreendeu, tirou suas dúvidas e concordou em responder o questionário e ter as amostras de sangue, cabelo e urina analisadas. Uma das vias será fornecida a você pelo pesquisador.

Participante

Nome: _____

RG: _____ CPF: _____

Assinatura: _____

Responsável pela aplicação

Nome: _____

RG: _____ CPF: _____

Assinatura: _____

Essa pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Unicamp. Em caso de dúvidas, reclamações ou eventuais informações complementares: Telefone do CEP: (019) 3521-8936 Fax: (019) 3521-7187 Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, CEP 13083887, Campinas, SP.

Responsabilidade do Pesquisador:

Asseguro ter cumprido as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS e complementares na elaboração do protocolo e na obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Asseguro, também, ter explicado e fornecido uma cópia deste documento ao participante. Informo que o estudo foi aprovado pelo CEP perante o qual o projeto foi apresentado. Comprometo-me a utilizar o material e os dados obtidos nesta pesquisa exclusivamente para as finalidades previstas neste documento ou conforme o consentimento dado pelo participante.

_____ Data: ____/____/____.

(Assinatura do pesquisador)

ANEXO 3 – Questionário sociodemográfico

1. Identificação

1.1 Idade: _____

1.2 Sexo **1.2.1** masc () **1.2.2** fem () **1.2.3** nsa()

1.3 Religião: _____

Prática religiosa: **1.3.1** não () **1.3.2** semanal () **1.3.3** mensal () **1.3.4** nsa ()

1.4 Escolaridade:

1.4.1 não () 1.4.2 alfabetizado () 1.4.3 até 4 anos ()

1.4.4 4 a 8 anos () 1.4.5- 8 a 11 anos () 1.4.6 mais de 11 anos ()

1.4.7 pós graduação () 1.4.8 nsa ()

1.5 Atividade laborativa

Exerce 1.5.1 () não 1.5.2 () sim 1.5.3 nsa ()

Se não, qual a situação: 1.5.4 afastado () 1.5.5 desempregado ()

1.5.6 Aposentado () 1.5.7 Outra ocupação ()

1.5.8 Vínculo Informal () 1.5.9. Vínculo Formal () 1.5.10. nsa ()

1.6 Renda *per capita* familiar: 1.6.1 _____

1.7 Estado Civil 1.7.1 () casado 1.7.2 () solteiro 1.7.3 () união estável

1.7.4 () separado/divorciado 1.7.5 () viúvo 1.7.6 () nsa

1.8 Filhos: 1.8.1 não () 1.8.2 sim () 1.8.3 Quantos? _____

1.9 Moradia

1.9.1 Só () 1.9.2 Com parentes () Quais?

1.9.2.1 pais ()

1.9.2.2 companheiro ()

1.9.2.3 irmãos ()

1.9.2.4 filhos ()

1.9.2.5 pais e irmãos ()

1.9.2.6 companheiro e filhos ()

1.9.2.7 amigos ()

1.9.2.8 outros () 1.9.2.9. nsa ()

Moradia

1.9.3 Própria () 1.9.4 Alugada () 1.9.4.1 nsa ()

1. Uso de SPA**Fez uso de alguma SPA até 3 dias antes da entrada no UER? QUAL? Há quanto tempo?****2. Faz uso regular de alguma SPA nos últimos 12 meses? QUAL?**2.1 Álcool: 2.1.1. não () 2.1.2 sim () 2.1.3 nsa ()

2.1.3 Idade de início: 2.1.3.1 até 12 anos ()

2.1.3.2 de 12 a 15 ()

- 2.1.3.3 de 15 a 18 ()
 2.1.3.4 acima de 18 anos () 2.1.3.5 nsa ()
- 2.1.4 Frequência de uso: 2.1.4.1 diária ()
 2.1.4.2 dias alternados ()
 2.1.4.3 três vezes por semana ()
 2.1.4.4 semanal ()
 2.1.4.5 quinzenal ()
 2.1.4.6 mensal ()
 2.1.4.7 menos que mensal ()
 2.1.4.8 abstinente há mais de 12 meses () 2.1.4.9 nsa ()
 2.1.5 Quantidade quando usa: 2.1.5.1 até 2 u.a. ()
 2.1.5.2 de 2 a 10 u.a. ()
 2.1.5.3 mais de 10 u.a. () 2.1.5.4 nsa ()
- 2.1.6. Tratamento 2.1.6.1 Sim () 2.1.6.2 Não () 2.1.6.3 nsa ()
- 2.1.7. Contexto de uso 2.1.7.1 Sozinho () 2.1.7.2 em grupo ()
 2.1.7.3 nsa ()

J. DEPENDÊNCIA / ABUSO DE ÁLCOOL

- J1 Nos últimos 12 meses, por mais de três vezes você bebeu, em menos de três horas, mais do que cinco latas de cerveja ou uma garrafa de vinho ou três doses de uma bebida alcoólica forte (pinga, caipirinha, conhaque, vodka, whisky...)? NÃO SIM
- J2 **Durante os últimos 12 meses:**
- a Constatou que precisava de quantidades cada vez maiores de álcool para obter o mesmo efeito? NÃO SIM
- b Quando bebia menos, as suas mãos tremiam, transpirava ou sentia-se agitado (a)?
 Alguma vez bebeu uma dose para evitar esses problemas ou evitar uma ressaca? NÃO SIM
 COTAR “**SIM**”, SE RESPOSTA “**SIM**” NUM CASO OU NO OUTRO
- c Quando começava a beber, com frequência bebia mais do que pretendia? NÃO SIM
- d Tentou, mas não conseguiu diminuir seu consumo de álcool ou parar de beber? NÃO SIM
- e Nos dias em que bebia, passava muito tempo procurando bebida, bebendo ou se recuperando dos efeitos do álcool? NÃO SIM

f Reduziu suas atividades (lazer, trabalho, cotidianas) ou passou menos tempo com os outros por causa da bebida? NÃO SIM

g Continuou a beber mesmo sabendo que isso lhe causava problemas de saúde ou problemas psicológicos? NÃO SIM

O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UMA DEPENDÊNCIA DE ÁLCOOL? NÃO SIM

Durante os últimos 12 meses:

J3

A Ficou embriagado ou de “ressaca” várias vezes, quando tinha coisas para fazer no trabalho (/ na escola) ou em casa? Isso lhe causou problemas? NÃO SIM

COTAR **"SIM"** SOMENTE SE A EMBRIAGUEZ / RESSACA CAUSOU PROBLEMAS

B Alguma vez esteve sob o efeito do álcool em situações em que isso era fisicamente arriscado como dirigir, utilizar uma máquina ou um instrumento perigoso...? NÃO SIM

C Teve problemas legais como uma interpelação ou uma condenação ou uma detenção porque tinha bebido? NÃO SIM

D Continuou a beber mesmo sabendo que a bebida lhe causava problemas com seus familiares ou com outras pessoas? NÃO SIM

NÃO SIM

O entrevistado apresenta abuso de álcool?

2.2 **Canabinoides:** 2.2.1 não () 2.2.2 sim () 2.2.3 nsa ()

2.2.3 Idade de início 2.2.3.1 até 12 anos ()

2.2.3.2 de 12 a 15 ()

2.2.3.3 de 15 a 18 ()

2.2.3.4 acima de 18 anos () 2.2.3.5 nsa ()

2.2.4 Frequência de uso 2.2.4.1 diária () 2.2.4.2 dias alternados ()

2.2.4.3 três vezes por semana ()

2.2.4.4 semanal ()

2.2.4.5 quinzenal ()

2.2.4.6 mensal ()

2.2.4.7 menos que mensal ()

2.2.4.8 abstinente há mais de 12 meses () 2.2.4.9 nsa ()

2.2.5 Quantidade 2.2.5.1 até 2 gramas ()

2.2.5.2 de 2 a 5 gramas ()

2.2.5.3 mais de 5 gramas ()

2.2.5.4 nsa ()

2.2.6 Via 2.2.6.1 ingerida () 2.2.6.2 inalada () 2.2.6.3 nsa ()

2.2.7 Tratamento 2.2.7.1 Sim () 2.2.7.2 Não () 2.2.7.3 nsa ()

2.2.8 Contexto de uso 2.2.8.1 Sozinho 2.2.8.2 Em grupo () 2.2.8.3 nsa ()

K Considerando o seu consumo durante os últimos 12 meses:

- | | | | |
|---|---|-----|-----|
| A | Constatou que precisava de quantidades cada vez maiores para obter o mesmo efeito? | NÃO | SIM |
| B | Quando usava menos ou parava de consumir, tinha problemas como dores, tremores, febre, fraqueza, diarreia, náuseas, suores, aceleração do coração, dificuldade de dormir ou sentir-se agitado(a), ansioso(a), irritável ou deprimido(a)?
Ou você tomava qualquer outra coisa para evitar esses problemas ou para se sentir melhor?
COTAR “SIM” , SE RESPOSTA “SIM” NUM CASO OU NO OUTRO | NÃO | SIM |
| C | Quando começava a usar, frequentemente consumia mais do que pretendia? | NÃO | SIM |
| D | Tentou, sem conseguir, diminuir ou parar de usar? | NÃO | SIM |
| E | Nos dias em que usava, passava mais de 2 horas tentando conseguir a droga, se drogando, ou se recuperando dos efeitos, ou ainda pensando nessas coisas? | NÃO | SIM |
| F | Reduziu as suas atividades (lazer, trabalho, cotidianas) ou passou menos tempo com os outros por causa da droga? | NÃO | SIM |
| G | Continuou a usar mesmo sabendo que está lhe causando problemas de saúde ou problemas psicológicos? | NÃO | SIM |

O ENTREVISTADO APRESENTA DEPENDENCIA DA SUBSTÂNCIA?		NÃO	SIM
K			
3 Durante os últimos 12 meses:			
a	Por várias vezes ficou intoxicado ou “de cabeça feita / chapado” quando tinha coisas para fazer no trabalho (/ na escola) ou em casa? Isso lhe causou problemas?	NÃO	SIM
COTAR "SIM" SOMENTE SE A INTOXICAÇÃO CAUSOU PROBLEMAS			
b	Alguma vez esteve sob o efeito em situações em que isso era fisicamente arriscado como dirigir, utilizar uma máquina ou um instrumento perigoso, etc.?	NÃO	SIM
c	Teve problemas legais como uma intimação ou uma condenação ou uma detenção porque tinha usado?	NÃO	SIM
d	Continuou a usar mesmo sabendo que esta droga lhe causava problemas com os seus familiares ou com outras pessoas?	NÃO	SIM

O ENTREVISTADO APRESENTA ABUSO DE SUBSTÂNCIA?
SIM

NÃO

2.3 **Cocaína:** 2.3.1 não () 2.3.2 sim ()

2.3.3 Idade de início: 2.3.3.1 até 12 anos ()

2.3.3.2 de 12 a 15 ()

2.3.3.3 de 15 a 18 ()

2.3.3.4 acima de 18 anos ()

2.3.4 Frequência de uso: 2.3.4.1 diária ()

2.3.4.2 dias alternados ()

2.3.4.3 três vezes por semana ()

2.3.4.4 semanal ()

2.3.4.5 quinzenal ()

2.3.4.6 mensal ()

2.3.4.7 menos que mensal ()

2.3.4.8 abstinente há mais de 12 meses ()

2.3.4.9 nsa ()

2.3.5 Via: 2.3.5.1 Inalada ()

2.3.5.2 Endovenosa ()

2.3.5.3 oral ()

2.3.5.4 retal () 2.3.5.5. nsa ()

2.3.6 Quantidade 2.3.6.1 até 2 gramas ()

2.3.6.2 de 2 a 5 gramas ()

2.3.6.3 mais de 5 gramas () 2.3.6.4 nsa ()

2.3.7. Tratamento	2.3.7.1 Sim ()	2.3.7.2 Não ()	2.3.7.3 nsa(
2.3.8 Contexto de uso	2.3.8.1 Sozinho	2.3.8.2 Em grupo ()	2.3.8.3 nsa

() **Considerando o seu consumo durante os últimos 12**

K **meses:**

2

* Constatou que precisava de quantidades cada vez maiores para obter o mesmo efeito?

NÃO SIM

B Quando usava menos ou parava de consumir, tinha problemas como dores, tremores, febre, fraqueza, diarreia, náuseas, suores, aceleração do coração, dificuldade de dormir ou sentir-se agitado(a), ansioso(a), irritável ou deprimido(a)?

Ou você tomava qualquer outra coisa para evitar esses problemas ou para se sentir melhor?

NÃO SIM

COTAR “**SIM**”, SE RESPOSTA “**SIM**” NUM CASO OU NO OUTRO

C Quando começava a usar, frequentemente consumia mais do que pretendia?

NÃO SIM

D Tentou, sem conseguir, diminuir ou parar de usar?

NÃO SIM

E Nos dias em que usava, passava mais de 2 horas tentando conseguir a droga, se drogando, ou se recuperando dos efeitos, ou ainda pensando nessas coisas?

NÃO SIM

F Reduziu as suas atividades (lazer, trabalho, cotidianas) ou passou menos tempo com os outros por causa da droga?

NÃO SIM

G Continuou a usar mesmo sabendo que está lhe causava problemas de saúde ou problemas psicológicos?

NÃO SIM

O ENTREVISTADO APRESENTA DEPENDENCIA DA SUBSTÂNCIA?

NÃO SIM

K

3 **Durante os últimos 12 meses:**

- a Por várias vezes ficou intoxicado ou “de cabeça feita / chapado” quando tinha coisas para fazer no trabalho (/ na escola) ou em casa? Isso lhe causou problemas? NÃO SIM
COTAR "SIM" SOMENTE SE A INTOXICAÇÃO CAUSOU PROBLEMAS
- b Alguma vez esteve sob o efeito em situações em que isso era fisicamente arriscado como dirigir, utilizar uma máquina ou um instrumento perigoso, etc.? NÃO SIM
- c Teve problemas legais como uma intimação ou uma condenação ou uma detenção porque tinha usado? NÃO SIM
- d Continuou a usar mesmo sabendo que esta droga lhe causava problemas com os seus familiares ou com outras pessoas? NÃO SIM

O ENTREVISTADO APRESENTA ABUSO DE SUBSTÂNCIA?
SIM

NÃO

2.4 **Crack**: 2.4.1 não () 2.4.2 sim ()

2.4.3 Idade de início: 2.4.3.1 até 12 anos ()

2.4.3.2 de 12 a 15 ()

2.4.3.3 de 15 a 18 ()

2.4.3.4 acima de 18 anos ()

2.4.4 Frequência de uso 2.4.4.1 diária ()

2.4.4.2 dias alternados ()

2.4.4.3 três vezes por semana ()

2.4.4.4 semanal ()

2.4.4.5 quinzenal ()

2.4.4.6 mensal ()

2.4.4.7 menos que mensal ()

2.4.4.8 abstinente há mais de 2 meses ()

2.4.4.9 abstinente há mais de 2 anos ()

2.4.5 Quantidade: 2.4.5.1 até 2 gramas ()

2.4.5.2 de 2 a 5 gramas ()

2.4.5.3 mais de 5 gramas ()

2.4.6. Tratamento 2.6.6.1 Sim () 2.6.6.2 Não () 2.6.6.3 nsa

2.4.7 Contexto de uso 2.4.7.1 Sozinho () 2.4.7.2 Em grupo () 2.4.7.3 nsa(

)

K

2 **Considerando o seu consumo durante os últimos 12 meses:**

- A Constatou que precisava de quantidades cada vez maiores para obter o mesmo efeito? NÃO SIM
- B Quando usava menos ou parava de consumir, tinha problemas como dores, tremores, febre, fraqueza, diarreia, náuseas, suores, aceleração do coração, dificuldade de dormir ou sentir-se agitado(a), ansioso (a), irritável ou deprimido (a)?
Ou você tomava qualquer outra coisa para evitar esses problemas ou para se sentir melhor?
COTAR “SIM”, SE RESPOSTA “SIM” NUM CASO OU NO OUTRO NÃO SIM
- C Quando começava a usar, frequentemente consumia mais do que pretendia? NÃO SIM
- D Tentou, sem conseguir, diminuir ou parar de usar? NÃO SIM
- E Nos dias em que usava, passava mais de 2 horas tentando conseguir a droga, se drogando, ou se recuperando dos efeitos, ou ainda pensando nessas coisas? NÃO SIM
- F Reduziu as suas atividades (lazer, trabalho, cotidianas) ou passou menos tempo com os outros por causa da droga? NÃO SIM
- G Continuou a usar mesmo sabendo que está lhe causava problemas de saúde ou problemas psicológicos? NÃO SIM
- O ENTREVISTADO APRESENTA DEPENDENCIA DA SUBSTÂNCIA? NÃO SIM
- K
- 3 Durante os últimos 12 meses:
- a Por várias vezes ficou intoxicado ou “de cabeça feita / chapado” quando tinha coisas para fazer no trabalho (/ na escola) ou em casa? Isso lhe causou problemas? NÃO SIM
COTAR "SIM" SOMENTE SE A INTOXICAÇÃO CAUSOU PROBLEMAS
- b Alguma vez esteve sob o efeito em situações em que isso era fisicamente arriscado como dirigir, utilizar uma máquina ou um instrumento perigoso, etc.? NÃO SIM
- c Teve problemas legais como uma intimação ou uma condenação ou uma detenção porque tinha usado? NÃO SIM

d Continuou a usar mesmo sabendo que esta droga lhe causava problemas com os seus familiares ou com outras pessoas? NÃO SIM

O ENTREVISTADO APRESENTA ABUSO DE SUBSTÂNCIA? NÃO
SIM

2.5 Opioides: 2.5.1 não () 2.5.2 sim ()

2.5.3 Idade de início: 2.5.3.1 até 12 anos ()
2.5.3.2 de 12 a 15 ()
2.5.3.3 de 15 a 18 ()
2.5.3.4 acima de 18 anos ()

2.5.4 Frequência de uso: 2.5.4.1 diária ()
2.5.4.2 dias alternados ()
2.5.4.3 três vezes por semana ()
2.5.4.4 semanal ()
2.5.4.5 quinzenal ()
2.5.4.6 mensal ()
2.5.4.7 menos que mensal ()
2.5.4.8 abstinente há mais de 2 meses ()
2.5.4.9 abstinente há mais de 2 anos ()

2.5.5 Via: 2.5.5.1 Inalada ()
2.5.5.2 Endovenosa ()
2.5.5.3 cutânea ()
2.5.5.4 oral ()
2.5.5.5 retal ()

2.5.6 Quantidade 2.5.6.1 até 2 gramas ()
2.5.6.2 de 2 a 5 gramas ()
2.5.6.2 de 2 a 5 gramas ()
2.5.6.3 mais de 5 gramas ()

2.5.7. Tratamento
2.5.7.1 Sim () 2.5.7.2 Não () 2.5.7.3 nsa()

2.5.8 Contexto de uso
2.5.8.1 Sozinho 2.5.8.2 Em grupo () 2.5.8.3 nsa ()

K Considerando o seu consumo durante os últimos 12 meses:

A Constatou que precisava de quantidades cada vez maiores para obter o mesmo efeito? NÃO SIM

B Quando usava menos ou parava de consumir, tinha problemas como dores, tremores, febre, fraqueza, diarreia, náuseas, suores, aceleração do coração, dificuldade de dormir ou sentir-se agitado(a), ansioso (a), irritável ou deprimido (a)? Ou você tomava qualquer outra coisa para evitar esses problemas ou para se sentir melhor? COTAR “SIM”, SE RESPOSTA “SIM” NUM CASO OU NO OUTRO	NÃO	SIM
C Quando começava a usar, frequentemente consumia mais do que pretendia?	NÃO	SIM
D Tentou, sem conseguir, diminuir ou parar de usar?	NÃO	SIM
E Nos dias em que usava, passava mais de 2 horas tentando conseguir a droga, se drogando, ou se recuperando dos efeitos, ou ainda pensando nessas coisas?	NÃO	SIM
F Reduziu as suas atividades (lazer, trabalho, cotidianas) ou passou menos tempo com os outros por causa da droga?	NÃO	SIM
G Continuou a usar mesmo sabendo que está lhe causava problemas de saúde ou problemas psicológicos?	NÃO	SIM
O ENTREVISTADO APRESENTA DEPENDENCIA DA SUBSTÂNCIA?	NÃO	SIM
K		
3 Durante os últimos 12 meses:		
a Por várias vezes ficou intoxicado ou “de cabeça feita / chapado” quando tinha coisas para fazer no trabalho (/ na escola) ou em casa? Isso lhe causou problemas? COTAR "SIM" SOMENTE SE A INTOXICAÇÃO CAUSOU PROBLEMAS	NÃO	SIM
b Alguma vez esteve sob o efeito em situações em que isso era fisicamente arriscado como dirigir, utilizar uma máquina ou um instrumento perigoso, etc.?	NÃO	SIM
c Teve problemas legais como uma intimação ou uma condenação ou uma detenção porque tinha usado?	NÃO	SIM

d Continuou a usar mesmo sabendo que esta droga lhe causava problemas com os seus familiares ou com outras pessoas? NÃO SIM

O ENTREVISTADO APRESENTA ABUSO DE SUBSTÂNCIA? NÃO
SIM

2.6 Club drugs e anfetaminas

2.6.1 não () 2.6.2 sim ()

2.6.3 Idade de início: 2.6.3.1 até 12 anos ()
2.6.3.2 de 12 a 15 ()
2.6.3.3 de 15 a 18 ()
2.6.3.4 acima de 18 anos ()

2.6.4 Frequência de uso: 2.6.4.1 diária ()
2.6.4.2 dias alternados ()
2.6.4.3 três vezes por semana ()
2.6.4.4 semanal ()
2.6.4.5 quinzenal ()
2.6.4.6 mensal ()
2.6.4.7 menos que mensal ()
2.6.4.8 abstinente há mais de 2 meses ()
2.6.4.9 abstinente há mais de 2 anos ()

2.6.5 Via: 2.6.5.1 Inalada ()
2.6.5.2 Endovenosa ()
2.6.5.3 cutânea ()
2.6.5.4 oral ()
2.6.5.5 retal ()

2.6.6 Quantidade 2.6.6.1 até 2 gramas ()
2.6.6.2 de 2 a 5 gramas ()
2.6.6.3 mais de 5 gramas ()

2.6.7. Tratamento
2.6.7.1 Sim () 2.6.7.2 Não () 2.6.7.3 nsa()

2.6.8 Contexto de uso
2.6.8.1 Sozinho 2.6.8.2 Em grupo () 2.6.8.3 nsa ()

**K Considerando o seu consumo durante os últimos 12
2 meses:**

A	Constatou que precisava de quantidades cada vez maiores para obter o mesmo efeito?	NÃO	SIM
B	Quando usava menos ou parava de consumir, tinha problemas como dores, tremores, febre, fraqueza, diarreia, náuseas, suores, aceleração do coração, dificuldade de dormir ou sentir-se agitado(a), ansioso (a), irritável ou deprimido (a)? Ou você tomava qualquer outra coisa para evitar esses problemas ou para se sentir melhor? COTAR “SIM”, SE RESPOSTA “SIM” NUM CASO OU NO OUTRO	NÃO	SIM
C	Quando começava a usar, frequentemente consumia mais do que pretendia?	NÃO	SIM
D	Tentou, sem conseguir, diminuir ou parar de usar?	NÃO	SIM
E	Nos dias em que usava, passava mais de 2 horas tentando conseguir a droga, se drogando, ou se recuperando dos efeitos, ou ainda pensando nessas coisas?	NÃO	SIM
F	Reduziu as suas atividades (lazer, trabalho, cotidianas) ou passou menos tempo com os outros por causa da droga?	NÃO	SIM
G	Continuou a usar mesmo sabendo que está lhe causava problemas de saúde ou problemas psicológicos?	NÃO	SIM
	O ENTREVISTADO APRESENTA DEPENDENCIA DA SUBSTÂNCIA?	NÃO	SIM
K			
3	Durante os últimos 12 meses:		
a	Por várias vezes ficou intoxicado ou “de cabeça feita / chapado” quando tinha coisas para fazer no trabalho (/ na escola) ou em casa? Isso lhe causou problemas? COTAR "SIM" SOMENTE SE A INTOXICAÇÃO CAUSOU PROBLEMAS	NÃO	SIM
b	Alguma vez esteve sob o efeito em situações em que isso era fisicamente arriscado como dirigir, utilizar uma máquina ou um instrumento perigoso, etc.?	NÃO	SIM
c	Teve problemas legais como uma intimação ou uma condenação ou uma detenção porque tinha usado?	NÃO	SIM

d Continuou a usar mesmo sabendo que esta droga lhe causava problemas com os seus familiares ou com outras pessoas? NÃO SIM

O ENTREVISTADO APRESENTA ABUSO DE SUBSTÂNCIA? NÃO
SIM

2.7 Benzodiazepínicos:

2.7.1 não () 2.7.2 sim ()

2.7.3 Idade de início: 2.7.3.1 até 12 anos ()
2.7.3.2 de 12 a 15 ()
2.7.3.3 de 15 a 18 ()
2.7.3.4 acima de 18 anos ()

2.7.4 Frequência de uso: 2.7.4.1 diária ()
2.7.4.2 dias alternados ()
2.7.4.3 três vezes por semana ()
2.7.4.4 semanal ()
2.7.4.5 quinzenal ()
2.7.4.6 mensal ()
2.7.4.7 menos que mensal ()
2.7.4.8 abstinente há mais de 2 meses ()
2.7.4.9 abstinente há mais de 2 anos ()

2.7.5 Via: 2.7.5.1 Inalada ()
2.7.5.2 Endovenosa ()
2.7.5.3 oral ()
2.7.5.4 retal ()

2.7.6 Quantidade 2.7.6.1 até 2 comprimidos ()
2.7.6.2 de 2 a 5 comprimidos ()
2.7.6.3 mais de 5 comprimidos ()

2.7.7. Tratamento

2.7.7.1 Sim () 2.7.7.2 Não () 2.7.7.3 nsa()

2.7.8 Contexto de uso

2.7.8.1 Sozinho 2.7.8.2 Em grupo () 2.7.8.3 nsa ()

)

K Considerando o seu consumo durante os últimos 12 meses:

A Constatou que precisava de quantidades cada vez maiores para obter o mesmo efeito? NÃO SIM

B	Quando usava menos ou parava de consumir, tinha problemas como dores, tremores, febre, fraqueza, diarreia, náuseas, suores, aceleração do coração, dificuldade de dormir ou sentir-se agitado(a), ansioso (a), irritável ou deprimido (a)? Ou você tomava qualquer outra coisa para evitar esses problemas ou para se sentir melhor? COTAR “ SIM ”, SE RESPOSTA “ SIM ” NUM CASO OU NO OUTRO	NÃO	SIM
C	Quando começava a usar, frequentemente consumia mais do que pretendia?	NÃO	SIM
D	Tentou, sem conseguir, diminuir ou parar de usar?	NÃO	SIM
E	Nos dias em que usava, passava mais de 2 horas tentando conseguir a droga, se drogando, ou se recuperando dos efeitos, ou ainda pensando nessas coisas?	NÃO	SIM
F	Reduziu as suas atividades (lazer, trabalho, cotidianas) ou passou menos tempo com os outros por causa da droga?	NÃO	SIM
G	Continuou a usar mesmo sabendo que está lhe causava problemas de saúde ou problemas psicológicos?	NÃO	SIM
	O ENTREVISTADO APRESENTA DEPENDENCIA DA SUBSTÂNCIA?	NÃO	SIM
K			
3	Durante os últimos 12 meses:		
a	Por várias vezes ficou intoxicado ou “de cabeça feita / chapado” quando tinha coisas para fazer no trabalho (/ na escola) ou em casa? Isso lhe causou problemas? COTAR "SIM" SOMENTE SE A INTOXICAÇÃO CAUSOU PROBLEMAS	NÃO	SIM
b	Alguma vez esteve sob o efeito em situações em que isso era fisicamente arriscado como dirigir, utilizar uma máquina ou um instrumento perigoso, etc.?	NÃO	SIM
c	Teve problemas legais como uma intimação ou uma condenação ou uma detenção porque tinha usado?	NÃO	SIM

d Continuou a usar mesmo sabendo que esta droga lhe causava problemas com os seus familiares ou com outras pessoas? NÃO SIM

O ENTREVISTADO APRESENTA ABUSO DE SUBSTÂNCIA? NÃO
SIM

2.8 Solventes:

2.8.1 não () 2.8.2 sim ()

2.8.3 Idade de início: 2.8.3.1 até 12 anos ()

2.8.3.2 de 12 a 15 ()

2.8.3.3 de 15 a 18 ()

2.8.3.4 acima de 18 anos ()

2.8.4 Frequência de uso: 2.8.4.1 diária ()
2.8.4.2 dias alternados ()
2.8.4.3 três vezes por semana ()
2.8.4.4 semanal ()
2.8.4.5 quinzenal ()
2.8.4.6 mensal ()
2.8.4.7 menos que mensal ()
2.8.4.8 abstinente há mais de 2 meses ()
2.8.4.9 abstinente há mais de 2 anos ()

2.8.5 Via: 2.8.5.1 Inalada ()

2.8.5.2 Endovenosa ()

2.8.5.3 cutânea ()

2.8.5.4 oral ()

2.8.5.5 Retal ()

2.8.6 Quantidade 2.8.6.1 até 2 gramas ()
2.8.6.2 de 2 a 5 gramas ()
2.8.6.3 mais de 5 gramas ()

2.8.7. Tratamento

2.8.7.1 Sim () 2.8.7.2 Não () 2.8.7.3 nsa()

2.8.8 Contexto de uso

2.8.8.1 Sozinho 2.8.8.2 Em grupo () 2.8.8.3 nsa ()

**K Considerando o seu consumo durante os últimos 12
2 meses:**

A	Constatou que precisava de quantidades cada vez maiores para obter o mesmo efeito?	NÃO	SIM
B	Quando usava menos ou parava de consumir, tinha problemas como dores, tremores, febre, fraqueza, diarreia, náuseas, suores, aceleração do coração, dificuldade de dormir ou sentir-se agitado(a), ansioso (a), irritável ou deprimido (a)? Ou você tomava qualquer outra coisa para evitar esses problemas ou para se sentir melhor? COTAR "SIM" , SE RESPOSTA "SIM" NUM CASO OU NO OUTRO	NÃO	SIM
C	Quando começava a usar, frequentemente consumia mais do que pretendia?	NÃO	SIM
D	Tentou, sem conseguir, diminuir ou parar de usar?	NÃO	SIM
E	Nos dias em que usava, passava mais de 2 horas tentando conseguir a droga, se drogando, ou se recuperando dos efeitos, ou ainda pensando nessas coisas?	NÃO	SIM
F	Reduziu as suas atividades (lazer, trabalho, cotidianas) ou passou menos tempo com os outros por causa da droga?	NÃO	SIM
G	Continuou a usar mesmo sabendo que está lhe causava problemas de saúde ou problemas psicológicos?	NÃO	SIM
	O ENTREVISTADO APRESENTA DEPENDENCIA DA SUBSTÂNCIA?	NÃO	SIM
K			
3	Durante os últimos 12 meses:		
a	Por várias vezes ficou intoxicado ou "de cabeça feita / chapado" quando tinha coisas para fazer no trabalho (/ na escola) ou em casa? Isso lhe causou problemas? COTAR "SIM" SOMENTE SE A INTOXICAÇÃO CAUSOU PROBLEMAS	NÃO	SIM
b	Alguma vez esteve sob o efeito em situações em que isso era fisicamente arriscado como dirigir, utilizar uma máquina ou um instrumento perigoso, etc.?	NÃO	SIM
c	Teve problemas legais como uma intimação ou uma condenação ou uma detenção porque tinha usado?	NÃO	SIM

d Continuou a usar mesmo sabendo que esta droga lhe causava problemas com os seus familiares ou com outras pessoas? NÃO SIM

O ENTREVISTADO APRESENTA ABUSO DE SUBSTÂNCIA? NÃO
SIM

2.9 Anticolinérgicos

2.9.1 não () 2.9.2 sim ()

2.9.3 Idade de início: 2.9.3.1 até 12 anos ()

2.9.3.2 de 12 a 15 ()

2.9.3.3 de 15 a 18 ()

2.9.3.4 acima de 18 anos ()

2.9.4 Frequência de uso: 2.9.4.1 diária ()

2.9.4.2 dias alternados ()

2.9.4.3 três vezes por semana ()

2.9.4.4 semanal ()

2.9.4.5 quinzenal ()

2.9.4.6 mensal ()

2.9.4.7 menos que mensal ()

2.9.4.8 abstinente há mais de 2 meses ()

2.9.4.9 abstinente há mais de 2 anos ()

2.9.5 Via: 2.9.5.1 Inalada ()

2.9.5.2 Endovenosa ()

2.9.5.3 cutânea ()

2.9.5.4 oral ()

2.9.5.5 retal ()

2.9.6 Quantidade 2.9.6.1 até 2 gramas ()

2.9.6.2 de 2 a 5 gramas ()

2.9.6.3 mais de 5 gramas ()

2.9.7. Tratamento

2.9.7.1 Sim () 2.9.7.2 Não () 2.9.7.3 nsa()

2.9.8 Contexto de uso

2.9.8.1 Sozinho 2.9.8.2 Em grupo () 2.9.8.3 nsa ()

)

K Considerando o seu consumo durante os últimos 12
2 meses:

A	Constatou que precisava de quantidades cada vez maiores para obter o mesmo efeito?	NÃO	SIM
B	Quando usava menos ou parava de consumir, tinha problemas como dores, tremores, febre, fraqueza, diarreia, náuseas, suores, aceleração do coração, dificuldade de dormir ou sentir-se agitado(a), ansioso (a), irritável ou deprimido (a)? Ou você tomava qualquer outra coisa para evitar esses problemas ou para se sentir melhor? COTAR "SIM" , SE RESPOSTA "SIM" NUM CASO OU NO OUTRO	NÃO	SIM
C	Quando começava a usar, frequentemente consumia mais do que pretendia?	NÃO	SIM
D	Tentou, sem conseguir, diminuir ou parar de usar?	NÃO	SIM
E	Nos dias em que usava, passava mais de 2 horas tentando conseguir a droga, se drogando, ou se recuperando dos efeitos, ou ainda pensando nessas coisas?	NÃO	SIM
F	Reduziu as suas atividades (lazer, trabalho, cotidianas) ou passou menos tempo com os outros por causa da droga?	NÃO	SIM
G	Continuou a usar mesmo sabendo que está lhe causava problemas de saúde ou problemas psicológicos?	NÃO	SIM
	O ENTREVISTADO APRESENTA DEPENDENCIA DA SUBSTÂNCIA?	NÃO	SIM
K			
3	Durante os últimos 12 meses:		
a	Por várias vezes ficou intoxicado ou "de cabeça feita / chapado" quando tinha coisas para fazer no trabalho (/ na escola) ou em casa? Isso lhe causou problemas? COTAR "SIM" SOMENTE SE A INTOXICAÇÃO CAUSOU PROBLEMAS	NÃO	SIM
b	Alguma vez esteve sob o efeito em situações em que isso era fisicamente arriscado como dirigir, utilizar uma máquina ou um instrumento perigoso, etc.?	NÃO	SIM
c	Teve problemas legais como uma intimação ou uma condenação ou uma detenção porque tinha usado?	NÃO	SIM

d Continuou a usar mesmo sabendo que esta droga lhe causava problemas com os seus familiares ou com outras pessoas? NÃO SIM

O ENTREVISTADO APRESENTA ABUSO DE SUBSTÂNCIA? NÃO
SIM

2.10 Outros

2.10.1 não () 2.10.2 sim ()

2.10.3 Idade de início: 2.10.3.1 até 12 anos ()

2.10.3.2 de 12 a 15 ()

2.10.3.3 de 15 a 18 ()

2.10.3.4 acima de 18 anos ()

2.10.4 Frequência de uso: 2.10.4.1 diária ()

2.10.4.2 dias alternados ()

2.10.4.3 três vezes por semana ()

2.10.4.4 semanal ()

2.10.4.5 quinzenal ()

2.10.4.6 mensal ()

2.10.4.7 menos que mensal ()

2.10.4.8 abstinente há mais de 2 meses ()

2.10.4.9 abstinente há mais de 2 anos ()

2.10.5 Via: 2.10.5.1 Inalada ()

2.10.5.2 Endovenosa ()

2.10.5.3 cutânea ()

2.10.5.4 oral ()

2.10.5.5 retal ()

2.10.6 Quantidade 2.10.6.1 até 2 gramas ()

2.10.6.2 de 2 a 5 gramas ()

2.10.6.3 mais de 5 gramas ()

2.10.7. Tratamento

2.10.7.1 Sim () 2.10.7.2 Não () 2.10.7.3 nsa()

2.10.8 Contexto de uso

2.10.8.1 Sozinho 2.10.8.2 Em grupo () 2.10.8.3 nsa ()

**K Considerando o seu consumo durante os últimos 12
2 meses:**

A Constatou que precisava de quantidades cada vez maiores para obter o mesmo efeito? NÃO SIM

B Quando usava menos ou parava de consumir, tinha problemas como dores, tremores, febre, fraqueza, diarreia, náuseas, suores, aceleração do coração, dificuldade de dormir ou sentir-se agitado(a), ansioso (a), irritável ou deprimido (a)? Ou você tomava qualquer outra coisa para evitar esses problemas ou para se sentir melhor? COTAR “ SIM ”, SE RESPOSTA “ SIM ” NUM CASO OU NO OUTRO	NÃO	SIM
C Quando começava a usar, frequentemente consumia mais do que pretendia?	NÃO	SIM
D Tentou, sem conseguir, diminuir ou parar de usar?	NÃO	SIM
E Nos dias em que usava, passava mais de 2 horas tentando conseguir a droga, se drogando, ou se recuperando dos efeitos, ou ainda pensando nessas coisas?	NÃO	SIM
F Reduziu as suas atividades (lazer, trabalho, cotidianas) ou passou menos tempo com os outros por causa da droga?	NÃO	SIM
G Continuou a usar mesmo sabendo que está lhe causava problemas de saúde ou problemas psicológicos?	NÃO	SIM
O ENTREVISTADO APRESENTA DEPENDENCIA DA SUBSTÂNCIA?	NÃO	SIM
K		
3 Durante os últimos 12 meses:		
a Por várias vezes ficou intoxicado ou “de cabeça feita / chapado” quando tinha coisas para fazer no trabalho (/ na escola) ou em casa? Isso lhe causou problemas? COTAR "SIM" SOMENTE SE A INTOXICAÇÃO CAUSOU PROBLEMAS	NÃO	SIM
b Alguma vez esteve sob o efeito em situações em que isso era fisicamente arriscado como dirigir, utilizar uma máquina ou um instrumento perigoso, etc.?	NÃO	SIM
c Teve problemas legais como uma intimação ou uma condenação ou uma detenção porque tinha usado?	NÃO	SIM

d Continuou a usar mesmo sabendo que esta droga lhe causava problemas com os seus familiares ou com outras pessoas? NÃO SIM

O ENTREVISTADO APRESENTA ABUSO DE SUBSTÂNCIA? NÃO
SIM

2. TENTATIVA DE SUICÍDIO ATUAL

2.1 Data da tentativa de suicídio (_ _ Dia _ _ Mês _ _ Ano)

2.2 Dia da semana: _ _ _ _ _

2.3 Hora: _ _ Horas _ _ Minutos

2.4 Lugar: _ _ _ _ _

2.5 Método da TS: _ _ _ _ _ (de acordo com os códigos do CID-10, a seguir):

X60 _ Auto - envenenamento e exposição intencionais a analgésicos não opiáceos, antipiréticos e anti-reumáticos.

X61 _ Auto - envenenamento e exposição intencionais a drogas anti-epiléticas, sedativo -hipnóticas, antiparkinsonianas e psicotrópicas, não classificadas em outros locais. Inclui: antidepressivos, barbitúricos, neurolépticos, psicoestimulantes.

X62 _ Auto - envenenamento e exposição intencionais a narcóticos e psicodislépticos (alucinógenos), não classificadas em outros locais. Inclui: cannabis (derivados), cocaína, codeína, heroína, ácido lisérgico (LSD), mescalina, metadona, morfina, ópio (alcaloides).

X63 _ Auto - envenenamento e exposição intencionais a outras drogas que atuam no sistema nervoso autônomo.

X64 _ Auto - envenenamento e exposição intencionais a outras drogas e substâncias biológicas não especificadas.

X65 _ Auto - envenenamento e exposição intencionais ao álcool.

X66 _ Auto - envenenamento e exposição intencionais a solventes orgânicos e hidrocarbonos halogenados e seus vapores.

X67 _ Auto - envenenamento e exposição intencionais a outros gases e vapores. Inclui: monóxido de carbono; gás utilitário.

X68 _ Auto - envenenamento e exposição intencionais a praguicidas.

X69 _ Auto - envenenamento e exposição intencionais a outras substâncias químicas e nocivas.

X70 _ Auto lesão intencional por enforcamento, estrangulamento e sufocação

X71 _ Auto lesão intencional por afogamento e submersão

X72 _ Auto lesão intencional por descarga de arma de mão

X73 _ Auto lesão intencional por descarga de rifle, espingarda ou arma de fogo maior

X74 _ Auto lesão intencional por descarga de outra arma de fogo e de arma de Fogo não especificada

X75 _ Auto lesão intencional por material explosivo

X76 _ Auto lesão intencional por fogo e chamas

X77 _ Auto lesão intencional por vapor, vapores quentes e objetos quentes

X78 _ Auto lesão intencional por objeto cortante

X79 _ Auto lesão intencional por objeto contundente

X80 _ Auto lesão intencional por pular de um lugar alto

X81 _ Auto lesão intencional por pular ou deitar-se ante um objeto móvel

X82 _ Auto lesão intencional por batida de veículo motor

X83 _ Auto lesão intencional por outros meios especificados. Inclui: batida de aeronave, eletrocussão, substâncias cáusticas (exceto envenenamento)

X84 _ Auto lesão intencional por meios não especificados

2.6 A respeito das consequências físicas e do perigo da tentativa de suicídio à vida:

0 _ nenhum dano físico significativo, nenhum tratamento médico requerido

1 _ atenção médica/cirúrgicos requeridos, mas sem perigo de vida

2 _ atenção médica/cirúrgica requerida, houve/há perigo de vida

2.7 A respeito do tipo de cuidado médico recebido:

0 _ depois do tratamento de emergência o paciente foi liberado.

1 _ O paciente permaneceu sob observação/tratamento na emergência e foi liberado.

2 _ Da emergência o paciente foi transferido à unidade de cuidados intensivos ou para outras clínicas ou unidades cirúrgicas/enfermarias.

3 _ Da unidade de emergência o paciente foi diretamente transferido a instituição psiquiátrica.

2.8 (Se for aplicável:) Paciente foi encaminhado para:

RESPOSTA: _____

0 _ não foi encaminhado a nenhum serviço profissional

1 _ foi encaminhado a centro de saúde geral (ou saúde primária)

2 _ foi encaminhado a psiquiatria clínica particular

3 _ foi encaminhado a serviço profissional particular

Relação entre uso de álcool/drogas e a tentativa de suicídio atual:

0 _ ingestão de nenhuma/alguma mas sem relação com a tentativa de suicídio

1 _ suficiente para a deterioração da capacidade de juízo e da responsabilidade

2 _ uso intencional para facilitar e executar a tentativa de suicídio

(Especificar álcool ou qual droga: _____)

Na sua opinião por que motivo, você fez o que fez? _____

4. HISTÓRIA DE TENTATIVAS DE SUICÍDIO ANTERIORES

4.1 Você tentou o suicídio anteriormente? 1 _ Não 2 _ Sim

4.1.1 Se afirmativo, quantas vezes? _____

4.1.2 Quando foi a última? __ Dia __ Mês __ Ano

4.2 Se afirmativo, método da tentativa de suicídio: _____

4.5 Algum familiar seu (família biológica) morreu por suicídio ou tentou o suicídio?

Quem? _____

5.19 Diagnóstico Psiquiátrico (CID-10)

1. _____

2. _____

5.20 Nome do entrevistador: _____

ANEXO 4 – Escala de Beck de intencionalidade suicida

I - Características de Atitude em Relação a Viver/Morrer

1. *Desejo de viver*

- 1) Moderado a forte.
- 2) Fraco.
- 3) Nenhum.

2. *Desejo de morrer.* ()

- 0. Nenhum
- 1. Fraco
- 2. Moderado a forte

3. *Razões para viver/morrer.* ()

- 0. Para viver superam para morrer.
- 1. Aproximadamente igual.
- 2. Para morrer superam para viver.

4. *Desejo de fazer tentativa ativa de suicídio.* ()

- 0. Nenhum.
- 1. Fraco.
- 2. Moderado a forte.

5. *Tentativa suicida passiva.* ()

- 0. Tomaria precauções para salvar a vida.
- 1. Deixaria a vida/morte para o acaso (por exemplo, atravessar descuidadamente uma rua em movimento).
- 2. Evitaria medidas necessárias para salvar ou manter a vida (por exemplo, diabético deixando de tomar insulina).

Se os códigos para os itens 4 e 5 for “0”, pule as seções II, III e IV e insira “8” – “Não aplicável” em cada um dos espaços em branco destinados à indicação do código.

II - Características de Ideação/Desejo Suicida

6. *Duração.* ()

- 0. Períodos breves
- 1. Períodos mais longos
- 2. Contínuo (crônico) ou quase contínuo

7. *Frequência.* ()

- 0. Rara, ocasional
- 1. Intermitente
- 2. Persistente ou contínua

8. *Atitude Face à Ideação/Desejo.* ()

- 0. Rejeição

1. Ambivalente, indiferente
2. Aceitação

9. **Controle sobre a ação Suicida/Desejo de Agir.** ()

0. Tem senso de controle
1. Inseguro de controle
2. Não tem senso de controle

10. **Impedimentos à tentativa ativa (por exemplo, família, religião, ferimento sério, embora mal sucedido, irreversível).** ()

0. Não se suicidaria devido a um impedimento.
1. Alguma preocupação com os impedimentos.
2. Preocupação mínima ou nenhuma com os impedimentos.

11. **Razão para tentativa ponderada.** ()

0. Manipular o ambiente, obter atenção, vingar-se.
1. Combinação de "0" e "2".
2. Escape, por um fim, resolver problemas.

III - Características da Tentativa Ponderada

12. **Método: Especificidade/Planejamento.** ()

0. Não considerado.
1. Considerado, mas detalhes não trabalhados.
2. Detalhes trabalhados/bem formulados.

13. **Método: Disponibilidade/Oportunidade.** ()

0. Método não disponível; nenhuma oportunidade.
1. Método requereria tempo/esforço; oportunidade não realmente disponível.
- 2a. Método e oportunidade disponíveis.
- 2b. Oportunidade ou disponibilidade futuras ou do método antecipadas.

14. **Senso de "capacidade" para realizar a tentativa.** ()

0. Nenhum, fraco demais, com medo incompetente.
1. Inseguro da coragem e competência.
2. Seguro da competência, coragem.

16. **Expectativa/previsão da tentativa real.** ()

0. Nenhuma.
1. Incerto, não seguro.
2. Sim.

IV - Atualização da Tentativa Ponderada

18. **Preparo real.** ()

0. Nenhum.
1. Parcial (por exemplo, começar a juntar comprimidos).
2. Completo (por exemplo, tinha pílulas, lâminas de barbear, revolver carregado).

19. ***Bilhete suicida.*** ()

- 0. Nenhum.
- 1. Começou mas não terminou ou deixou no lugar; apenas pensou acerca disso.
- 2. Completou, deixou no lugar.

20. ***Atos finais em antecipação à morte (seguro, testamento, presentes, etc.).*** ()

- 0. Nenhuma.
- 1. Pensou a respeito e tomou algumas providências.
- 2. Fez planos definidos ou completou providências.

21. ***Disfarce/ocultação da tentativa ponderada*** . ()

- 0. Revelou ideias abertamente.
- 1. Deteve-se de revelar.
- 2. Tentou enganar-se, ocultar, mentir.

V - Fatores Históricos

22. ***Tentativas de suicídio anteriores.*** ()

- 0. Nenhuma.
- 1. Uma.
- 2. Mais de uma

23. ***Intenção de morrer associada à última tentativa.*** ()
(se N/A insira "8")

- 0. Baixa.
- 1. Moderada, ambivalente, insegura.
- 2. Alta.

ANEXO 5 – Índice de bem-estar da OMS

“0” = Em tempo algum
“1” = Algumas vezes
“2” = Menos do que a metade do tempo
“3” = Mais do que a metade do tempo
“4” = Na maioria do tempo
“5” = Todo o tempo

6.1 Eu tenho me sentido satisfeito e de bom humor

0 _ 1 _ 2 _ 3 _ 4 _ 5 _

6.2 Eu tenho me sentido calmo e relaxado

0 _ 1 _ 2 _ 3 _ 4 _ 5 _

6.3 Eu tenho me sentido ativo e vigoroso

0 _ 1 _ 2 _ 3 _ 4 _ 5 _

6.4 Eu tenho me sentido saudável e descansado

0 _ 1 _ 2 _ 3 _ 4 _ 5 _

6.5 Tenho me interessado pelas coisas de minha vida diária

0 _ 1 _ 2 _ 3 _ 4 _ 5 _

ANEXO 6 – DIAGNÓSTICO PSIQUIÁTRICO NA UER

Diagnóstico Psiquiátrico na UER	Frequência	%
"Reações ao ""stress"" grave e transtornos de adaptação	1	0.69
"Reações ao ""stress"" grave e transtornos de adaptação / Transtornos específicos da personalidade	1	0.69
Distúrbios de conduta	4	2.76
Distúrbios de conduta / Transtorno de personalidade com instabilidade emocional	1	0.69
Episódio depressivo	7	4.83
Episódio depressivo grave com sintomas psicóticos	3	2.07
Episódio depressivo grave com sintomas psicóticos / Retardo mental leve - menção de ausência de ou de comprometimento mínimo do comportamento	1	0.69
Episódio depressivo grave sem sintomas psicóticos	19	13.10
Episódio depressivo grave sem sintomas psicóticos / "Reações ao ""stress"" grave e transtornos de adaptação"	1	0.69
Episódio depressivo grave sem sintomas psicóticos / Episódio depressivo moderado	1	0.69
Episódio depressivo grave sem sintomas psicóticos / Episódios depressivos	1	0.69
Episódio depressivo grave sem sintomas psicóticos / Transtornos mentais e comportamentais devido ao uso de drogas e ao uso de outras substâncias psicoativas - uso nocivo para a saúde	2	1.38
Episódio depressivo grave sem sintomas psicóticos / Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso da cocaína - uso nocivo para a saúde / Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso da cocaína - síndrome de dependência	1	0.69
Episódio depressivo grave sem sintomas psicóticos / Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de múltiplas drogas e ao uso de outras substâncias psicoativas - uso nocivo para a saúde	2	1.38
Episódio depressivo moderado	7	4.83
Episódio depressivo moderado / Distúrbios de conduta	1	0.69
Episódio depressivo moderado/ Episódios depressivos	1	0.69
Episódio depressivo/Transtornos de Personalidade	1	0.69

Episódio depressivo/Transtornos de Personalidade/Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de álcool - síndrome de dependência	1	0.69
Episódios depressivos	9	6.21
Episódios depressivos / Distúrbios de conduta	1	0.69
Episódios depressivos / Transtornos específicos da personalidade	6	4.14
Episódios depressivos / Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso da cocaína - uso nocivo para a saúde	1	0.69
Episódios depressivos / Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso da cocaína / Transtorno de personalidade com instabilidade emocional	1	0.69
Episódios depressivos / Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de múltiplas drogas e ao uso de outras substâncias psicoativas - síndrome de dependência	1	0.69
Episódios depressivos / Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de álcool - síndrome de dependência / Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de álcool	1	0.69
Episódios depressivos / Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de cocaína - síndrome de dependência	1	0.69
Episódios depressivos / Transtorno de personalidade com instabilidade emocional	1	0.69
Esquizofrenia	4	2.76
Outras esquizofrenias / Retardo mental leve - menção de ausência de ou de comprometimento mínimo do comportamento	1	0.69
Outros transtornos ansiosos / "Reações ao ""stress"" grave e transtornos de adaptação"	1	0.69
Personalidade dissocial / Transtorno de personalidade com instabilidade emocional	2	1.38
Personalidade esquizóide/Episódio depressivo grave sem sintomas psicóticos	1	0.69
Personalidade histriônica	1	0.69
Psicose não-orgânica não especificada	1	0.69
Reações ao "stress" grave e transtornos de adaptação	1	0.69
Retardo mental leve / Transtorno de personalidade com instabilidade emocional	1	0.69
Transtorno afetivo bipolar / Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de múltiplas drogas e ao uso de outras substâncias psicoativas / Retardo mental leve - menção de ausência de ou de comprometimento mínimo do comportamento	1	0.69
Transtorno afetivo bipolar, episódio atual hipomaniaco	1	0.69

Transtorno de Pânico/ Episódios depressivos	1	0.69
Transtorno de personalidade com instabilidade emocional	4	2.76
Transtorno de personalidade com instabilidade emocional / Distímia	1	0.69
Transtorno de personalidade com instabilidade emocional / Episódios depressivos	4	2.76
Transtorno de personalidade com instabilidade emocional / Transtornos específicos da personalidade	1	0.69
Transtorno de personalidade com instabilidade emocional / Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso da cocaína - uso nocivo para a saúde /	2	1.38
Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso da cocaína / Episódio depressivo grave com sintomas psicóticos / Esquizofrenia		
Transtorno de personalidade com instabilidade emocional/ Epilepsia	1	0.69
Transtorno depressivo recorrente	9	6.21
Transtorno depressivo recorrente / Personalidade histriônica	1	0.69
Transtorno depressivo recorrente / Transtornos específicos da personalidade	1	0.69
Transtorno misto ansioso e depressivo	1	0.69
Transtornos de Personalidade	3	2.07
Transtornos de adaptação	1	0.69
Transtornos específicos da personalidade	5	3.45
Transtornos específicos da personalidade / Episódio depressivo grave sem sintomas psicóticos	2	1.38
Transtornos específicos da personalidade / Episódio depressivo grave sem sintomas psicóticos / Transtorno de personalidade com instabilidade emocional	1	0.69
Transtornos específicos da personalidade / Episódio depressivo grave sem sintomas psicóticos/ Epilepsia	1	0.69
Transtornos específicos da personalidade / Episódios depressivos	1	0.69
Transtornos específicos da personalidade / Transtornos de humor (afetivos) persistentes	1	0.69
Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso da cocaína - uso nocivo para a saúde / Transtorno de personalidade com instabilidade emocional /	1	0.69
Transtorno afetivo bipolar / Esquizofrenia / Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de múltiplas drogas e ao uso de outras substâncias		
psicoativas - síndrome de dependência		

Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de canabinóides	2	1.38
Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de múltiplas drogas e ao uso de outras substâncias psicoativas - síndrome de dependência	1	0.69
Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de múltiplas drogas e ao uso de outras substâncias psicoativas - síndrome de dependência / Episódios depressivos	2	1.38
Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de múltiplas drogas e ao uso de outras substâncias psicoativas - síndrome de dependência/Personalidade esquizóide/Transtorno de personalidade com instabilidade emocional	1	0.69
Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de substâncias psicoativas	1	0.69
Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de álcool - síndrome de dependência	2	1.38
Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de álcool - uso nocivo para a saúde	1	0.69