

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Instituto de Ciências Exatas

Departamento de Química

Fabiana de Moura

**ESPECTROMETRIA DE MASSAS ASSOCIADA A TÉCNICAS DE
IONIZAÇÃO AMBIENTE COMO ALTERNATIVA PARA ANÁLISE
FORENSE DE MEDICAMENTOS**

Belo Horizonte

2023

UFMG/ICEX/DQ.1.571

T. 717

Fabiana de Moura

**ESPECTROMETRIA DE MASSAS ASSOCIADA A TÉCNICAS DE
IONIZAÇÃO AMBIENTE COMO ALTERNATIVA PARA ANÁLISE
FORENSE DE MEDICAMENTOS**

Tese apresentada ao Departamento de
Química do Instituto de Ciências
Exatas, da Universidade Federal de
Minas Gerais, como requisito parcial
para a obtenção do grau Doutor em
Ciências - Química

Orientador: Prof. Dr. Evandro Piccin

Coorientador: Dr. Yuri Machado

Belo Horizonte

2023

Ficha Catalográfica

M929e
2023
T

Moura, Fabiana de.
Espectrometria de massas associada a técnicas de ionização ambiente como alternativa para análise forense de medicamentos [manuscrito] / Fabiana de Moura. 2023.
146 f. : il., gráfs., tabs.

Orientador: Evandro Piccin.
Coorientador: Yuri Machado.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais – Departamento de Química.
Bibliografia: f. 128-140.
Apêndice: f. 141-146.

1. Química analítica – Teses. 2. Química legal – Teses. 3. Espectrometria de massa – Teses. 4. Medicamentos – Análise – Teses. 5. Medicamentos – Rotulagem – Teses. 6. Matéria médica vegetal – Teses. 7. Esteróides anabólicos – Teses. 8. Drogas – Legislação – Teses. I. Piccin, Evandro, Orientador. II. Machado, Yuri, Coorientador. III. Título.

CDU 043



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



Espectrometria de Massas Associada a Técnicas de Ionização Ambiente como Alternativa para Análise de Forense de Medicamentos

Fabiana de Moura

Tese aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:

Prof. Evandro Piccin - Orientador
UFMG

Dr. Yuri Machado - Coorientador
PCMG

Prof. Ildefonso Binatti
CEFET-MG

Dr. Washington Xavier de Paula
PCMG

Profa. Adriana Nori de Macedo
UFMG

Prof. Rodinei Augusti
UFMG

Belo Horizonte, 29 de setembro de 2023.



Documento assinado eletronicamente por **Evandro Piccin**, Professor do Magistério Superior, em 02/10/2023, às 07:47, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Ildefonso Binatti**, Usuário Externo, em 02/10/2023, às 07:57, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Adriana Nori de Macedo**, Professora do Magistério Superior, em 02/10/2023, às 09:08, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Rodinei Augusti**, Professor do Magistério Superior, em 02/10/2023, às 10:08, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Washington Xavier de Paula**, Usuário Externo, em 02/10/2023, às 15:51, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Yuri Machado**, Usuário Externo, em 08/10/2023, às 20:25, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_confere&id_orgao=acesso_externo=0, informando o código verificador **2663420** e o código CRC **8318956D**.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter me guiado nessa jornada e me concedido a perseverança para alcançar mais esta conquista.

Agradeço a minha família por todo o apoio e compreensão ao longo desse processo, em especial à minha querida mãe Fátima, cujo amor incondicional e dedicação foram fundamentais para minha motivação. Também sou grata ao meu marido Pedro, cujo apoio e companheirismo foram essenciais para que eu pudesse me dedicar plenamente à minha pesquisa.

Aos doutores Evandro Piccin e Yuri Machado, meus sinceros agradecimentos por toda a orientação dedicada e disponibilidade em me ensinar, contribuindo para o meu crescimento como pesquisadora.

Não poderia deixar de mencionar meus mestres, exemplos de educadores, os quais tiveram uma contribuição inestimável em minha formação pessoal e profissional: Jacqueline A. Takahashi, Helmuth G. L. Siebald e Rodinei Augusti.

Também sou grata às superpoderosas Victoria S. Amador, Mariana C.C. Diniz, Luisa G. Rosa e Ana Luisa A. Simões cuja participação foi fundamental para o sucesso da minha pesquisa.

Agradeço a Superintendência de Polícia Técnico-Científica da Polícia Civil do Estado de Minas Gerais pela parceria na execução do projeto. Também aos servidores da STFQL, em especial aos peritos Cláudia D. R. Ricoy, José Coelho Neto e Rogério A. Lordeiro, pelo aprendizado, colaboração e suporte técnico prestados.

Gostaria de agradecer também à indústria Hebron e ao aluno Jhonatan Bispo de Oliveira pela doação de amostras, essenciais para a realização dos experimentos em minha pesquisa.

Por fim, agradeço às equipes de laboratório e chefia dos departamentos de Biologia e Química do CEFET-MG pelo apoio e compreensão durante todo o processo de pesquisa.

Minha sincera gratidão a todos vocês. Sem o apoio de cada um, essa conquista não seria possível.

“Se eu vi mais longe, foi por estar sobre os ombros de gigantes.”

(Isaac Newton)

RESUMO

Segundo a Organização Mundial da Saúde, 10% dos produtos médicos que circulam em países de baixa e média renda são falsificados ou de baixa qualidade. Essa organização aponta que o enfrentamento desse problema deve estar pautado na prevenção, detecção e em respostas às ocorrências de maneira a compor um círculo virtuoso. Este trabalho teve seu foco em caracterizar medicamentos enviados para exame pericial ao laboratório de química forense do Instituto de Criminalística do Estado de Minas Gerais e em desenvolver metodologias analíticas para esses materiais. Inicialmente, foi realizado um levantamento para caracterizar 6604 medicamentos, periciados entre 2018 e 2022, para os quais classificou-se 8058 princípios ativos que de acordo com a *Anatomical Therapeutic Chemical*, classificação referendada pela OMS, corresponderam a 37 classes farmacológicas. Ativos das classes dos anabolizantes e psicoestimulantes foram os mais frequentemente identificados. Mereceu atenção especial o crescimento da demanda por análises periciais de produtos de “bem-estar”, como os antiobesidade que aumentou em 163% em 2021 frente ao ano anterior. Além disso, foi realizada uma avaliação de informações de rotulagem e de forma farmacêutica para os anabolizantes, a partir da qual constatou-se que 55% dos anabolizantes apresentavam princípio ativo não conforme com o declarado em seu rótulo. No desenvolvimento de métodos analíticos, houve sucesso na identificação de substâncias anabolizantes por espectrometria de massas com ionização por *Wooden Tip* (WT-MS) e por *Low Temperature Plasma* (LTP-MS). Também apresentou êxito o método para identificação dos adulterantes bisacodil, fluoxetina e sibutramina em medicamentos fitoterápicos antiobesidade por WT-MS. Observou-se, portanto, que a técnica espectrometria de massas com ionização ambiente é uma excelente opção na análise preliminar de identificação de anabolizantes e adulterantes alvo em fitoterápicos antiobesidade, possibilitando a utilização em casos onde a quantidade de amostra apreendida é escassa. Finalmente, os testes iniciais de desenvolvimento de um método para identificação de misoprostol por WT-MS e por espectrometria de massas com ionização *paper spray*, associada à derivatização química *on-line* apresentaram potencial de melhora da sensibilidade de sua identificação. Os dados gerados neste trabalho podem contribuir para o planejamento de experimentos do laboratório de química do Instituto de Criminalística, bem como subsidiar políticas públicas das áreas de saúde e segurança.

Palavras chave: anabolizantes; misoprostol; *Anatomical Therapeutic Chemical*; espectrometria de massas ambiente; química forense.

ABSTRACT

According to the World Health Organization, 10% of medical products circulating in low and middle-income countries are counterfeit or of low quality. This organization points out that tackling this problem must be based on prevention, detection and responses to incidents in order to form a virtuous circle. This work focused on characterizing medications sent for forensic examination to the forensic chemistry laboratory of the Institute of Criminalistics of the State of Minas Gerais and on developing analytical methodologies for these materials. Initially, a survey was carried out to characterize 6604 medicines, examined between 2018 and 2022, for which 8058 active ingredients were classified which, according to the Anatomical Therapeutic Chemical, a classification endorsed by the WHO, corresponded to 37 pharmacological classes. Active ingredients from the anabolic and psychostimulant classes were the most frequently identified active ingredients. Special attention was paid to the growth in demand for expert analysis of “well-being” products, such as anti-obesity products, which increased by 163% in 2021 compared to the previous year. Furthermore, an evaluation of labeling information and pharmaceutical form for anabolic steroids was carried out, from which it was found that 55% of anabolic steroids had an active ingredient that did not comply with what was declared on their label. In the development of analytical methods, there was success in the identification of anabolic substances by mass spectrometry with Wooden Tip ionization (WT-MS) and Low Temperature Plasma (LTP-MS). The method for identifying the adulterants bisacodyl, fluoxetine and sibutramine in anti-obesity herbal medicines by WT-MS was also successful. It was observed, therefore, that the mass spectrometry technique with ambient ionization is an excellent option in the preliminary analysis of identification of target anabolic steroids and adulterants in anti-obesity herbal medicines, enabling use in cases where the quantity of sample seized is scarce. Finally, the initial tests to develop a method for identifying misoprostol by WT-MS and mass spectrometry with paper spray ionization, associated with online chemical derivatization, showed the potential to improve the sensitivity of its identification. The data generated in this work should contribute to the planning of experiments in the chemistry laboratory of the Institute of Criminalistics and could support public policies in the areas of health and safety.

Keywords: anabolic; misoprostol; Anatomical Therapeutic Chemical; ambient mass spectrometry; forensic chemistry.

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| FIGURA 1. CADEIA DE PRODUÇÃO DE ABASTECIMENTO DE UM MEDICAMENTO. FONTE: ADAPTADO PARA LÍNGUA PORTUGUESA DO BRASIL OMS, 2018B. | 25 |
| FIGURA 2. ESTRUTURA QUÍMICA DA TESTOSTERONA E DE SEUS PRECURSORES BIOQUÍMICOS ANDROSTENOLONA E COLESTEROL | 32 |
| FIGURA 3. MODIFICAÇÕES ESTRUTURAIS NOS ANÉIS DA TESTOSTERONA PARA O AUMENTO DA ATIVIDADE ANABÓLICA E ATIVAÇÃO DE VIAS DE ADMINISTRAÇÃO. FONTE: ADAPTADO PARA LÍNGUA PORTUGUESA DE KICMAN; GOWER, 2003..... | 33 |
| FIGURA 4. FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS DE ANABOLIZANTES. FONTE: GUTIN, 2017 E NUCLEAR, 2014 | 34 |
| FIGURA 5. ESTRUTURA QUÍMICA DE ANABOLIZANTES DESENVOLVIDOS POR MODIFICAÇÃO DA ESTRUTURA DA TESTOSTERONA: ESTANOZOLOL, METANDIENONA, NANDROLONA E OXIMETOLONA. | 35 |
| FIGURA 6. ESTRUTURAS QUÍMICAS DA A) SIBUTRAMINA (ANTI OBESIDADE) B) FLUOXETINA (ANTIDEPRESSIVO) C) BISACODIL (LAXANTE)..... | 46 |
| FIGURA 7. ESTRUTURA QUÍMICA DO MISOPROSTOL, ANÁLOGO DA PROSTAGLANDINA E1 | 47 |
| FIGURA 8. ESQUEMA DE PARTES DE UM ESPECTRÔMETRO DE MASSAS. FONTE: ADAPTADO DE HOFFMAN; STROOBANT, 2007..... | 50 |
| FIGURA 9. MONTAGEM EXPERIMENTAL PARA PAPER SPRAY MASS SPECTROMETRY (PS-MS). FONTE: ADAPTADO PARA LÍNGUA PORTUGUESA DE WANG ET AL., 2010 | 52 |
| FIGURA 10. ESQUEMA DE MONTAGEM PARA WOODEN TIP MASS SPECTROMETRY (WT-MS). FONTE: ADAPTADO PARA LÍNGUA PORTUGUESA DE HU ET AL., 2011..... | 53 |
| FIGURA 11. ESQUEMA DE MONTAGEM EXPERIMENTAL PARA LOW TEMPERATURE PLASMA MASS SPECTROMETRY (LTP-MS). FONTE: ADAPTADO PARA LÍNGUA PORTUGUESA DE HARPER ET AL., 2008..... | 54 |
| FIGURA 12 ESQUEMA DO FLUXO DE TRABALHO DO ANALISTA DA STFQL, PARA AS ETAPAS DE AMOSTRAGEM, ESCOLHA DA TÉCNICA ANALÍTICA, PREPARO DE AMOSTRA E IDENTIFICAÇÃO QUÍMICA. FONTE: AUTORIA PRÓPRIA..... | 58 |
| FIGURA 13. ESQUEMA DE CLASSIFICAÇÃO E AGRUPAMENTO DE CLASSES DE IFAS DE ACORDO COM SUA FREQUÊNCIA PERCENTUAL DE IDENTIFICAÇÃO. FONTE: AUTORIA PRÓPRIA..... | 61 |
| FIGURA 14. CLASSES FARMACOLÓGICAS COM FREQUÊNCIA DE ANÁLISES INTERMEDIÁRIA, ENTRE 2% E 8,5%, APRESENTADAS EM QUANTIDADE ABSOLUTA DE IFAS PARA O PERÍODO 2018-2022. | 63 |
| FIGURA 15. CLASSES FARMACOLÓGICAS COM FREQUÊNCIA DE ANÁLISES ALTA, ACIMA DE 8,5% DO TOTAL APRESENTADAS EM QUANTIDADE ABSOLUTA DE IFAS PARA O PERÍODO 2018-2022. | 65 |
| FIGURA 16. DETALHAMENTO DE COMBINAÇÕES PARA ANALGÉSICOS COM IFAS DE OUTRAS CLASSES EM PERCENTUAL DE REGISTROS. | 66 |
| FIGURA 17. DETALHAMENTO DE COMBINAÇÕES PARA PSICOESTIMULANTES COM IFAS DE OUTRAS CLASSES E FREQUÊNCIA DE IDENTIFICAÇÃO DE CAFEÍNA COMO PSICOESTIMULANTE, EM PERCENTUAL DE REGISTROS..... | 67 |

| | |
|---|----|
| FIGURA 18. COMPARAÇÃO ENTRE QUANTIDADE ABSOLUTA DE IFAS ANABOLIZANTES E UROLÓGICOS-TRATAMENTO DA DISFUNÇÃO ERÉTIL IDENTIFICADOS NO PERÍODO 2018-2022. | 69 |
| FIGURA 19. ESTRUTURA QUÍMICA DAS SUBSTÂNCIAS DE REFERÊNCIA NO AGRUPAMENTO DE ANABOLIZANTES..... | 70 |
| FIGURA 20. AMOSTRAS DE ANABOLIZANTES APREENDIDOS ENVIADAS AO LABORATÓRIO EM EMBALAGEM DE COLETA..... | 75 |
| FIGURA 21. AVALIAÇÃO DA PRESENÇA, INTEGRIDADE E INTELIGIBILIDADE DAS INFORMAÇÕES DE EMBALAGENS E RÓTULOS DE ANABOLIZANTES APREENDIDOS. | 75 |
| FIGURA 22. INDICAÇÃO DE INFORMAÇÕES EM EMBALAGENS SECUNDÁRIAS DE ANABOLIZANTES. A) INFORMAÇÕES COMPLETAS EM LÍNGUA PORTUGUESA EM DESTAQUE NÚMERO DE REGISTRO DO MINISTÉRIO DA SAÚDE B) INFORMAÇÕES INSUFICIENTES C) INFORMAÇÕES EM LÍNGUA ESPANHOLA. | 76 |
| FIGURA 23. AVALIAÇÃO DA PRESENÇA DE INFORMAÇÕES DE IDENTIFICAÇÃO BÁSICA: LOGOTIPO OU NOME DO FABRICANTE, CONCENTRAÇÃO DOS IFAS, NOME COMERCIAL E VIA DE ADMINISTRAÇÃO, NOS RÓTULOS DE ANABOLIZANTES APREENDIDOS. | 77 |
| FIGURA 24. ANABOLIZANTES APREENDIDOS COM RÓTULOS COM INFORMAÇÕES INCOMPLETAS OU INCOERENTES A) QUE SIMULA RÓTULO DE MEDICAMENTO GENÉRICO B-E) SEM INDICAÇÃO DE NOME COMERCIAL. | 79 |
| FIGURA 25. EMBALAGENS PRIMÁRIA E SECUNDÁRIA DO MESMO MEDICAMENTO COM INFORMAÇÕES CONFLITUOSAS DE VIA DE ADMINISTRAÇÃO. | 80 |
| FIGURA 26. DISPONIBILIZAÇÃO DE INFORMAÇÕES DE SEGURANÇA AO CONSUMIDOR NAS EMBALAGENS DE ANABOLIZANTES APREENDIDOS..... | 81 |
| FIGURA 27. EMBALAGENS PRIMÁRIAS E SECUNDÁRIAS DE ANABOLIZANTES APREENDIDOS COM DISPOSITIVO DE SEGURANÇA SELO OU QR-CODE..... | 83 |
| FIGURA 28. FREQUÊNCIA PERCENTUAL DE FORMA FARMACÊUTICA DOS ANABOLIZANTES APREENDIDOS, PARA O CONJUNTO DAS 265 AMOSTRAS. | 84 |
| FIGURA 29. GRUPOS DE CORRELAÇÃO DE IFA, DECLARAÇÃO NA EMBALAGEM FRENTE AO ENCONTRADO NAS ANÁLISES QUÍMICAS. FONTE: ADAPTADO PARA LÍNGUA PORTUGUESA DE MOURA ET AL., 2023 | 86 |
| FIGURA 30. EMBALAGENS DE ANABOLIZANTES SEM DECLARAÇÃO ADEQUADA DE ATIVO. | 88 |
| FIGURA 31. AMOSTRAS COM PROBLEMAS DE QUALIDADE. A) PRESENÇA DE CRISTAIS EM CORPO DE FUNDO. B) PRESENÇA DE FASE AVERMELHADA INCOMPATÍVEL COM FRASCO DE REFERÊNCIA. | 89 |
| FIGURA 32. AMOSTRAS DE MEDICAMENTOS APREENDIDOS ENVIADOS PARA EXAME PERICIAL. A) FITOTERÁPICO ANTIPOBESIDADE B) ANABOLIZANTE..... | 92 |
| FIGURA 33. AMOSTRAS DE MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS ANTIPOBESIDADE RECEBIDOS POR DOAÇÃO | 92 |
| FIGURA 34. SISTEMA ADAPTADO UTILIZADO NAS ANÁLISES WT-MS | 95 |
| FIGURA 35. ESPECTRO DE MASSAS DE ANABOLIZANTE OLEOSO CONTENDO O IFA ENANTATO DE TESTOSTERONA OBTIDO POR WT-MS COM AMOSTRAGEM EXTRATIVA. | 98 |
| FIGURA 36. ESPECTRO DE MASSAS DE ANABOLIZANTE CONTENDO O IFA ESTANOZOLOL COM APRESENTAÇÃO EM CÁPSULA, ANALISADO POR WT-MS. A AMOSTRAGEM FOI COM PALITO UMEDECIDO EM METANOL E TOQUE DA SUA EXTREMIDADE NO PÓ..... | 99 |

| | |
|---|-----|
| FIGURA 37. ESPECTRO DE MASSAS DE ANABOLIZANTE CONTENDO O IFA METANDIENONA EM COMPRIMIDO OBTIDO POR WT-MS. A) PALITO UMEDECIDO EM METANOL COM CONTATO DA EXTREMIDADE NO PÓ. B) PALITO UMEDECIDO EM METANOL ATRITADO NA PARTE INTERNA DO COMPRIMIDO PARTIDO AO MEIO. | 100 |
| FIGURA 38. ESPECTROS DE MASSAS DE AMOSTRA DE MEDICAMENTO FITOTERÁPICO ANTIPOBESIDADE CONTENDO OS IFAs [M+H] ⁺ SIBUTRAMINA (M/Z) 280, FLUOXETINA (M/Z) 310 E BISACODIL (M/Z) 362 OBTIDO POR WT-MS COM AMOSTRAGEM POR CONTATO DA EXTREMIDADE DO PALITO COM A) SOLUÇÃO DO PÓ EM METANOL:ACETONITRILA (1:1 v/v) E B) COM PALITO UMEDECIDO EM METANOL: ACETONITRILA (1:1 v/v) E CONTATO DE SUA EXTREMIDADE COM O PÓ. | 102 |
| FIGURA 39. SISTEMA LTP E PORTA-AMOSTRA COM AQUECIMENTO. | 106 |
| FIGURA 40. CONJUNTO LTP-MS DURANTE A LEITURA DE AMOSTRA DE ANABOLIZANTE. | 107 |
| FIGURA 41. ESPECTRO DE MASSAS DE ANABOLIZANTE CONTENDO O IFA CIPIONATO DE TESTOSTERONA DE [M+H] ⁺ M/Z 413 REGISTRADO USANDO A LTP-MS. A) 100 °C. B) 150 °C..... | 108 |
| FIGURA 42. ESPECTRO DE MASSAS DE ANABOLIZANTE CONTENDO O IFA CIPIONATO DE TESTOSTERONA DE [M+H] ⁺ M/Z 413 REGISTRADO USANDO A LTP-MS NA TEMPERATURA DE 125 °C..... | 109 |
| FIGURA 43. ESPECTRO DE MASSAS REGISTRADO PARA UMA AMOSTRA DE ANABOLIZANTE OBTIDO POR LTP-MS COM [M+H] ⁺ DOS IFAs ACETATO DE TREMBOLONA M/Z 313, PROPIONATO DE TESTOSTERONA M/Z 345 E ENANTATO DE TESTOSTERONA M/Z 401..... | 110 |
| FIGURA 44. ESPECTROS DE MASSAS DE FORMULAÇÕES DE ANABOLIZANTES OBTIDOS POR LTP-MS CONTENDO [M+H] ⁺ . A) UNDECANOATO DE TESTOSTERONA M/Z 457 B) UNDECILENATO DE BOLDENONA M/Z 453..... | 112 |
| FIGURA 45. MECANISMO DA REAÇÃO DE DERIVATIZAÇÃO QUÍMICA DE UMA CETONA COM HIDROXILAMINA PARA FORMAÇÃO DE OXIMA. FONTE: HUANG ET AL., 2007..... | 119 |
| FIGURA 46. ESPECTRO DE MASSAS DE MISOPROSTOL POR PS-MS SEM DERIVATIZAÇÃO. | 122 |
| FIGURA 47. ESPECTROS DE MASSAS DE MISOPROSTOL COM DERIVATIZAÇÃO PARA FORMAÇÃO DE OXIMA NO TEMPO DE REAÇÃO DE 3 MINUTOS OBTIDOS POR. A) PS-MS B) WT-MS..... | 123 |
| FIGURA 48. ESPECTROS DE MASSAS DE MISOPROSTOL COM DERIVATIZAÇÃO PARA FORMAÇÃO DE OXIMA OBTIDO POR PS-MS NO TEMPO DE REAÇÃO DE 1 MINUTO COM PROPORÇÃO DE ANALITO DERIVATIZANTE. A) 1:1 E B) 1:2. | 125 |

LISTA DE QUADROS

| | |
|--|-----|
| QUADRO 1. ARTIGOS MAIS RELEVANTES COM ANÁLISE DE EAA EM FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS, COM INDICAÇÃO DA TÉCNICA UTILIZADA, PROCEDÊNCIA E PAÍS DE ORIGEM DAS AMOSTRAS. | 37 |
| QUADRO 2. ARTIGOS MAIS RELEVANTES COM ANÁLISE DE ADULTERAÇÃO PELA ADIÇÃO DE SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS EM MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS ANTI-OBESIDADE, COM INDICAÇÃO DA TÉCNICA UTILIZADA, CLASSES DOS ADULTERANTES E PAÍS DE ORIGEM DAS AMOSTRAS..... | 43 |
| QUADRO 3. ARTIGOS MAIS RELEVANTES COM ANÁLISE DE MISOPROSTOL, COM INDICAÇÃO DA TÉCNICA UTILIZADA E DOS OBJETIVOS DOS MÉTODOS PROPOSTOS. | 49 |
| QUADRO 4. CLASSIFICAÇÃO COMPLETA DA SUBSTÂNCIA METFORMINA, QUE PODE SER USADA NO TRATAMENTO DE DIABETES, PARA OS CINCO NÍVEIS, DISPONIBILIZADA NO SITE DA ATC-OMS. | 60 |
| QUADRO 5. CLASSES, APRESENTAÇÕES E FORMAS DE APLICAÇÃO DA AMOSTRA NO PALITO PARA ANÁLISE POR WT-MS..... | 96 |
| QUADRO 6. SUBSTÂNCIAS IDENTIFICADAS PELAS TÉCNICAS DE ESI-MS, WT-MS E LTP-MS (N.T. NÃO TESTADA, I.A. INTENSIDADE ABSOLUTA ABAIXO DE 100, PROP. PROPIONATO E DEC. DECANOATO) | 114 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| TABELA 1. CLASSES FARMACOLÓGICAS COM FREQUÊNCIA ANUAL DE IDENTIFICAÇÃO BAIXA, DE ATÉ 2%, APRESENTADAS EM QUANTIDADE ABSOLUTA DE IFAS CONTABILIZADOS PARA O PERÍODO 2018-2022. | 62 |
| TABELA 2. FREQUÊNCIA PERCENTUAL DE IFAS ANABOLIZANTES POR GRUPO DE ESQUELETO DE QUÍMICO, PARA O PERÍODO 2018-2022, TOTAL DE 2164 CONTABILIZADOS..... | 70 |
| TABELA 3. SUPLEMENTOS DIETÉTICOS PUROS E ASSOCIADOS A FÁRMACOS, QUANTIDADE ABSOLUTA CONTABILIZADA NO PERÍODO 2018-2022. | 71 |
| TABELA 4. DADOS REFERENTES ÀS SUBSTÂNCIAS EAA PRESENTES NAS AMOSTRAS (MM, MASSA MOLAR; PREC. ÍONS PRECURSOR; PROD. ÍONS PRODUTO; EC, ENERGIA DE COLISÃO)..... | 94 |

LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|-----------|---|
| ABRAFARMA | Associação Brasileira das Redes de Drogarias e Farmácias |
| ANRM | Autoridade Nacional ou Regional Reguladora de Medicamentos |
| ANVISA | Agência Nacional de Vigilância Sanitária |
| APCI-MS | <i>Atmospheric Pressure Chemical Ionization Mass Spectrometry</i> (Ionização Química a Pressão Atmosférica acoplada à Espectrometria de Massas) |
| ARMs | Autoridades Reguladoras de Medicamentos |
| ATC | <i>Anatomical Therapeutic Chemical</i> (Anatômica Terapêutica e Química) |
| ATR | <i>Attenuated Total Reflection</i> (Reflexão Total Atenuada) |
| CCD | Cromatografia em Camada Delgada |
| CG-MS | <i>Gas Chromatography Mass Spectrometry</i> (Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas) |
| COVID-19 | <i>coronavirus diseases</i> (doença do coronavírus) |
| DAPPI-MS | <i>Desorption Atmospheric Pressure Photoionization Mass Spectrometry</i> (Espectrometria de Massas com Fotoionização a Pressão Atmosférica) |
| DART-MS | <i>Direct Analysis in Real Time Mass Spectrometry</i> (Espectrometria de Massas com Análise Direta em Tempo Real) |
| DCB | Denominação Comum Brasileira |
| DESI-MS | <i>Desorption Electrospray Ionization</i> (Espectrometria de Massas com Ionização e Dessorção por Eletronebulização) |
| EAA | Esteroides Androgênicos Anabolizantes |
| ELDI-MS | <i>Electrospray Laser Desorption Ionization Mass Spectrometry</i> (Espectrometria de Massas com Ionização e Dessorção por Eletronebulização a Laser) |
| ESI-MS | <i>Electrospray Ionization Mass Spectrometry</i> (Espectrometria de Massas com Ionização por eletronebulização) |
| EUROPOL | <i>European Police Office</i> (Agência da União Europeia para a Cooperação Policial) |
| FTIR | <i>Fourier-Transform Infrared Spectroscopy</i> (Espectroscopia no Infravermelho com transformada de Fourier) |
| GC-C-IRMS | <i>Gas Chromatography Carbon Isotope Ratio Mass Spectrometry</i> (Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas de Razão Isotópica de Carbono) |
| GC-FID | <i>Gas Chromatography Flame Ionization Detector</i> (Cromatografia Gasosa com detecção por Ionização em Chama) |

| | |
|--------------------|---|
| GSMS-SF | <i>Global Surveillance and Monitoring System for Substandard and Falsified</i> (Sistema Global de Vigilância e Monitoramento para produtos de baixa qualidade e falsificados) |
| HIV/AIDS | <i>Human Immunodeficiency Virus/ Acquired Immunodeficiency Syndrome</i> (Vírus da Imunodeficiência Humana/Síndrome da Imunodeficiência Adquirida) |
| HPLC-DAD | <i>High-Performance Liquid Chromatography Diode Array Detector</i> (Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplada à Ultravioleta de Arranjo de Diodos) |
| HPLC-MS | <i>High-Performance Liquid Chromatography Mass Spectrometry</i> (Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplada à Espectrometria de Massas) |
| IC | Instituto de Criminalística |
| IFA | Insumo Farmacêutico Ativo |
| INTERPOL | <i>International Criminal Police Organization</i> (Organização Internacional de Polícia Criminal) |
| IR-ATR | <i>Infrared Spectroscopy</i> (Espectroscopia no Infravermelho) |
| IR-ATR | <i>Infrared Spectroscopy Attenuated Total Reflection</i> (Espectroscopia no Infravermelho com Reflexão Total Atenuada) |
| LC-MS | <i>Liquid Chromatography Mass Spectrometry</i> (Cromatografia Líquida acoplada à Espectrometria de Massas) |
| LTP-MS | <i>Low-temperature Plasma Mass Spectrometry</i> (Espectrometria de Massas com ionização por Plasma de Baixa Temperatura) |
| MALDI-MS | <i>Matrix-assisted Laser Desorption Ionization Mass Spectrometry</i> (Espectrometria de Massas com Ionização e Dessorção a Laser Assistida por Matriz) |
| MIR | <i>Mid-Infrared Spectroscopy</i> (Espectroscopia no Infravermelho Próximo) |
| MRM | <i>Multiple Reaction Monitoring</i> (Monitoramento de reações múltiplas) |
| MS | <i>Mass Spectrometry</i> (Espectrometria de Massas) |
| MSRH | Moduladores Seletivos de Receptor Hormonal |
| NIRS | <i>Near-infrared Spectroscopy</i> (Espectroscopia no Infravermelho Próximo) |
| NMR H ¹ | <i>Hydrogen Nuclear Magnetic Resonance</i> (Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio) |
| OMS | Organização Mundial de Saúde |
| OPAS | Organização Pan-Americana de Saúde |
| PC-MG | Polícia Civil de Minas Gerais |

| | |
|---------|--|
| PIS | <i>Product Ion Scan</i> (Varredura de Íons Produto) |
| PS-MS | <i>Paper Spray Mass Spectrometry</i> (Espectrometria de Massas com ionização por Eletronebulização em Papel) |
| QR-Code | <i>Quick Response Code</i> (Código de Resposta Rápida) |
| RDC | Resolução da Diretoria Colegiada |
| SAC | Serviço de Atendimento ao Consumidor |
| STFQL | Seção Técnica de Física e Química Legal |
| SWGDRUG | <i>Scientific Working Group for the Analysis of Seized Drugs</i> (Grupo de trabalho científico para a análise de drogas apreendidas) |
| UNODC | <i>United Nations Office on Drugs and Crime</i> (Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crimes) |
| USP | <i>United States Pharmacopeia</i> (Farmacopeia dos Estados Unidos) |
| UV-Vis | Espectrofotometria de Absorção no Ultravioleta-Visível |
| WT-MS | <i>Wooden Tip Mass Spectrometry</i> (Espectrometria de Massas com Eletronebulização por Madeira) |

SUMÁRIO

| | |
|--|-----|
| 1 INTRODUÇÃO..... | 19 |
| 2 REFERENCIAL TEÓRICO..... | 21 |
| 2.1 Apresentação de definições..... | 21 |
| 2.2 O problema dos medicamentos falsificados | 22 |
| 2.3 Química forense e legislação | 28 |
| 2.4 Apresentação de analitos e revisão da literatura sobre análise química | 31 |
| 2.4.1 Anabolizantes | 31 |
| 2.4.2 Medicamentos fitoterápicos antiobesidade..... | 41 |
| 2.4.3 Misoprostol..... | 46 |
| 2.5 Espectrometria de massas com ionização ambiente | 50 |
| 3 OBJETIVOS..... | 56 |
| Objetivos Específicos | 56 |
| 4 PANORAMA DE MEDICAMENTOS APREENDIDOS ENVIADOS PARA EXAME PERICIAL EM MG..... | 57 |
| 4.1 Materiais e métodos | 59 |
| 4.2 Resultados e discussão do capítulo | 61 |
| 4.3 Conclusão do capítulo..... | 71 |
| 5 ANÁLISE DE ROTULAGEM DE MEDICAMENTOS ANABOLIZANTES APREENDIDOS | 73 |
| 5.1 Materiais e métodos | 73 |
| 5.2 Resultados e discussão do capítulo..... | 74 |
| 5.3 Conclusão do capítulo..... | 90 |
| 6 ANÁLISE QUÍMICA DE MEDICAMENTOS ANABOLIZANTES E FITOTERÁPICOS ANTI-OBESIDADE POR WT-MS | 91 |
| 6.1 Materiais e métodos | 91 |
| 6.1.1 Apresentação das amostras..... | 91 |
| 6.1.2 Reagentes e instrumentação | 92 |
| 6.1.3 Amostragem | 95 |
| 6.2 Resultados e discussão do capítulo | 97 |
| 6.2.1 Identificação de IFA de Anabolizantes | 97 |
| 6.2.2 Pesquisa de adulterantes em medicamentos fitoterápicos antiobesidade | 101 |
| 6.3 Conclusão do capítulo..... | 104 |
| 7 ANÁLISE QUÍMICA DE ANABOLIZANTES LÍQUIDOS POR LTP-MS..... | 105 |
| 7.1 Materiais e métodos | 105 |
| 7.1.1 Apresentação das amostras..... | 105 |
| 7.1.2 Instrumentação | 105 |
| 7.2 Resultados e discussão do capítulo | 107 |
| 7.2.1 Comparação das análises de EAA por WT-MS e LTP-MS | 113 |
| 7.3 Conclusão do capítulo..... | 118 |
| 8 ANÁLISE DE MEDICAMENTO COM O IFA MISOPROSTOL | 119 |
| 8.1 Materiais e métodos | 120 |
| 8.1.1 Reagentes..... | 120 |
| 8.1.2 Preparo de soluções | 120 |
| 8.1.3 Instrumentação | 121 |
| 8.2 Resultados e discussão do capítulo | 121 |
| 8.3 Conclusão do capítulo..... | 126 |
| 9 CONSIDERAÇÕES FINAIS | 127 |
| REFERÊNCIAS | 128 |
| APÊNDICES | 141 |

| | |
|--|-----|
| APÊNDICE A – Métodos e equipamentos utilizados nas análises de medicamentos na STFQL | 141 |
| APÊNDICE B – Espectros de massas e fragmentação do IFA metandienona | 143 |
| APÊNDICE C – Espectros de massas e fragmentação do IFA acetato de trembolona | 143 |
| APÊNDICE D – Espectros de massas e fragmentação do IFA estanozolol | 143 |
| APÊNDICE E – Espectros de massas e fragmentação do IFA propionato de testosterona | 143 |
| APÊNDICE F – Espectros de massas e fragmentação do IFA undecilenato de boldenona | 144 |
| APÊNDICE G – Espectros de massas e fragmentação do IFA enantato de trembolona | 144 |
| APÊNDICE H – Espectros de massas e fragmentação do IFA isocaproato de testosterona | 144 |
| APÊNDICE I – Espectros de massas e fragmentação do IFA enantato de testosterona | 144 |
| APÊNDICE J – Espectros de massas e fragmentação do IFA fempropionato de nandrolona | 145 |
| APÊNDICE K – Espectros de massas e fragmentação do IFA cipionato de testosterona | 145 |
| APÊNDICE L – Espectros de massas e fragmentação do IFA enantato de metenolona | 145 |
| APÊNDICE M – Espectros de massas e fragmentação do IFA fempropionato de testosterona | 145 |
| APÊNDICE N – Espectros de massas e fragmentação do IFA decanoato de nandrolona | 146 |
| APÊNDICE O – Espectros de massas e fragmentação do IFA decanoato de testosterona | 146 |
| APÊNDICE P – Espectros de massas e fragmentação do IFA undecilenato de boldenona | 146 |
| APÊNDICE Q – Espectros de massas e fragmentação do IFA undecanoato de testosterona | 146 |

1 INTRODUÇÃO

Entre os grandes avanços que contribuíram para o aumento da qualidade e expectativa de vida no último século está o início da produção de medicamentos de forma industrial e em escala global. A disponibilização ampla de vacinas, antibióticos, anticoncepcionais, entre outros, contribuiu significativamente para a configuração da sociedade atual (NASRI, 2008). Acrescente-se, porém, o desafio do nosso século que vai além da descoberta e produção ampla de novos fármacos. Com cadeias produtivas cada vez mais complexas e globalizadas, há uma urgência na adoção de medidas capazes de garantir o acesso da sociedade a medicamentos eficazes e seguros, de forma rápida, justa e equitativa (OMS, 2018A; AGÊNCIA ONU, 2020).

As medidas mencionadas acima ganharam atenção especial com os desdobramentos da pandemia de *covid-19*. A pandemia trouxe à discussão questões que vão desde as tecnologias e o tempo de desenvolvimento das vacinas, até a criação de um consórcio para disponibilizar os imunizantes de forma segura e eficaz (AGÊNCIA ONU, 2020).

Com foco nas características desejáveis dos medicamentos, notícias sobre operações policiais como a Pangea IX, realizadas em 2017 pela Organização Internacional de Polícia Criminal (Interpol, do inglês *International Criminal Police Organization*), passaram a ganhar maior destaque. Essa operação teve como objetivo combater a venda *on-line* ilícita de medicamentos e dispositivos médicos de qualidade inferior e falsificados. Ela envolveu autoridades alfandegárias e regulatórias de saúde de 103 países e resultou em 393 detenções em todo o mundo. Ademais, apreendeu mais de U\$53 milhões em medicamentos e levou a suspensão de 4.932 *sites* de venda de produtos ilícitos (INTERPOL, 2016). Outro exemplo notável é a operação realizada pela Polícia Civil de São Paulo, no ano de 2019, que apreendeu medicamentos com controle de prescrição incluindo anabolizantes, com valor estimado em R\$5 milhões. Esses produtos seriam comercializados na região noroeste de Minas Gerais e no estado de São Paulo (RONAN, 2019).

Operações policiais, como a Pangea IX, evidenciam o interesse do sistema de justiça em relação aos medicamentos devido a vários motivos como: a ausência de registro nos órgãos reguladores, a utilização de medicamentos na prática de atividades criminais, a semelhança de apresentação com drogas ilícitas, a presença de falsificações,

entre outros (INTERPOL, 2016; AMES; SOUZA, 2012). Neste contexto, novos desafios surgem constantemente, como é o caso da utilização de medicamentos anestésicos e anabolizantes como constituintes das "drogas K". Este tipo de droga está associado a um "efeito zumbi" em seus usuários, representando um grande obstáculo para as forças de segurança como para os profissionais de saúde (HENRIQUE, 2023).

Ao se analisar a falsificação e baixa qualidade de medicamentos como questão central, foi observada uma grande diferença entre países em desenvolvimento e países desenvolvidos. Nos países considerados em desenvolvimento, os medicamentos mais falsificados são aqueles destinados ao tratamento de doenças que ameaçam a vida, como malária, tuberculose e HIV/AIDS. Por outro lado, nos países desenvolvidos, os medicamentos falsificados de maior incidência estão relacionados à "melhora da performance e imagem" ou ao "estilo de vida", como anabolizante, antiobesidade e hormônio (EMA, 2023).

Tendo em vista que o Brasil faz parte daquele grupo de países em desenvolvimento, porém é reconhecido por sua desigualdade social, o presente trabalho é motivado pelo desenvolvimento de metodologias de análises químicas rápidas e de baixo custo para a identificação de medicamentos de interesse forense. Além disso, busca conhecer as classes de medicamentos mais periciadas pelas forças policiais regionais e faz uma avaliação do atendimento a norma de rotulagem para a classe dos anabolizantes.

Por fim, buscou-se contribuir com a otimização do planejamento do laboratório de química do Instituto de Criminalística (IC) da Polícia Civil de Minas Gerais (PC-MG), compilando informações úteis no aperfeiçoamento do desempenho de sua força de trabalho, o que pode conseqüentemente economizar recursos e fornecer informações de aprimoramento das políticas públicas de saúde e segurança.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Apresentação de definições

Tendo em vista explorar como questão central os medicamentos falsificados e de baixa qualidade, é importante definir e compreender alguns pontos essenciais neste contexto. Primeiramente, é necessário estabelecer a definição de medicamento, que são substâncias ou preparações utilizadas para diagnóstico, prevenção, tratamento de doenças ou alívio de sintomas. Os medicamentos são uma parte integrante do que chamamos de remédio, um termo mais abrangente que engloba todos os recursos utilizados para a cura de enfermidades ou alívio de sintomas (ANVISA, 2010A; ANVISA, 2019A).

Quando tratamos das substâncias e preparações base dos medicamentos elas podem ser baseadas em plantas medicinais e originar um medicamento fitoterápico, ou ser baseadas em substâncias sintéticas e originar medicamentos sintéticos (ANVISA, 2022A).

Uma substância química com atividade farmacológica possui vários termos para sua designação: droga, fármaco, princípio ativo e Insumo Farmacêutico Ativo (IFA). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), IFA é qualquer substância ou mistura de substâncias destinadas a fornecer atividade farmacológica ou outro efeito direto no diagnóstico, cura, mitigação, tratamento ou prevenção de doenças, ou para afetar a estrutura e função do corpo (OMS, 2019). Por sua vez, a definição da Farmacopeia Brasileira considera o emprego do fármaco para modificar ou explorar sistemas fisiológicos ou estados patológicos em benefício da pessoa na qual se administra (ANVISA, 2019A).

A atividade farmacológica de um medicamento está diretamente relacionada à presença do fármaco em quantidade adequada ao tratamento. No Brasil, o caso do medicamento Microvlar®, fabricado pelo laboratório Schering, ilustra de forma didática essa relação. Alguns lotes desse anticoncepcional, produzidos em 1998 como teste de maquinário da empresa, não continham o IFA declarado no medicamento e, mesmo assim, foram indevidamente comercializados, gerando diversos casos de gravidez indesejada. Como consequência, a Schering foi condenada a pagar uma indenização de

R\$ 1 milhão por danos morais às mulheres que engravidaram devido a esse incidente (ESTADÃO, 2007). Um exemplo mais recente de distribuição de medicamentos de baixa qualidade ocorreu em 2022, quando xaropes infantis para tosse contaminados com mono e dietilenoglicol vitimaram por volta de 300 crianças em 3 países (PODER 360, 2023). Incidentes como esses ressaltam como o controle de qualidade, em todas as etapas do processo de produção, relaciona-se diretamente com a garantia de qualidade e de segurança dos medicamentos.

Os perigos associados ao não alcance de segurança e eficácia adequados são preocupações muito antigas, relatadas em escritos datados do século IV a.C. (OPAS, 2005). Continuando a definição dos conceitos, é importante estabelecer o significado de eficácia e efetividade no contexto farmacêutico. Ambos os termos estão diretamente ligados à dose, que representa a quantidade de medicamento a ser administrada ao paciente (ANVISA, 2019A). Considerando a utilização do medicamento na dose apropriada, a eficácia refere-se à capacidade do medicamento de produzir um efeito desejado em condições ideais, ou seja, em ensaios clínicos e estudos laboratoriais. Por outro lado, a efetividade está relacionada à capacidade do medicamento de produzir o efeito desejado quando em condições de uso prático pelo paciente (MSD, 2022). Além disso, é importante mencionar que a segurança do medicamento se relaciona ao tipo e à probabilidade da ocorrência de efeitos adversos para o paciente (MSD, 2022).

A falta de segurança e eficácia são uma questão mais aguda para os medicamentos de baixa qualidade e falsificados que chegam a colocar em risco a vida dos pacientes. A exemplo, pode ser citada a prisão de uma quadrilha que vendia a hospitais de nove estados brasileiros remédios falsos contra o câncer de intestino e estômago, que teriam afetado um número ainda incerto de pacientes. Também, a morte de dois estudantes americanos pelo consumo de estimulante cognitivo falsificado contendo o fármaco fentanila, um analgésico opioide potente (SOARES, 2023; CASSANO, 2020).

2.2 O problema dos medicamentos falsificados

Atualmente, a garantia da eficácia e segurança de um medicamento é ameaçada, primordialmente, pela distribuição e comercialização ilícita de produtos farmacêuticos de qualidade inferior e falsificados, impactando de maneira primária na saúde pública. Esse

problema se caracteriza por afetar os medicamentos de forma abrangente, não se restringindo a fórmulas farmacêuticas de alto custo ou marcas conhecidas, inclusive, alcançando produtos genéricos e não patenteados (OMS, 2018A; OPAS, 2005; OMS, 2018B; OPAS, 2017).

Os impactos desse problema no campo da saúde se traduzem em incapacidade e/ou piora do quadro clínico em nível individual, morte e implicações mais vastas em nível de sistemas de saúde. Dessa forma, as consequências podem ser estimadas pelos anos de vida com saúde deficitária (morbidade), pela perda de anos de vida (mortalidade) pela proporção de casos da doença em uma população para uma dimensão temporal (prevalência da doença) e por modelos matemáticos capazes de avaliar a resistência antimicrobiana (OMS, 2018A; OMS, 2018B).

Vale ressaltar ainda que os desdobramentos dos impactos dos medicamentos falsificados e de baixa qualidade na saúde pública afetam a população mais vulnerável economicamente de maneira mais dramática. Denota essa situação uma estimativa da OMS, segundo a qual 10% dos produtos médicos que circulam em países de baixa e média renda sejam falsificados e de baixa qualidade (OMS, 2018A; OPAS, 2017). Entretanto, é provável que essa estimativa reflita apenas uma fração do problema real. É preciso levar em conta que a população mais vulnerável, além de ser afetada pela falta de recursos financeiros, sofre com menor acesso à informação e ao entendimento científico. Situações que podem levar à perda da confiança na medicação e nos sistemas de saúde, sendo que esses instrumentos afetados por tal problema passam a atuar de maneira inefetiva (OMS, 2018A; OPAS, 2017).

Tendo em vista iniciar uma abordagem mais efetiva do problema apresentado, uma revisão foi realizada pela OMS para a definição de termos relacionados a esse tema, sob a perspectiva de saúde pública. Foram delineadas, na septuagésima assembleia mundial da saúde da OMS (2017), as definições de medicamentos de qualidade inferior, adulterados, falsamente rotulados, falsificados e contrafeitos. A definição precisa e clara desses termos é fundamental para orientar as políticas de saúde, a regulação adequada, a cooperação internacional e a conscientização da população. Essa classificação é apresentada a seguir (OMS, 2017; OMS, 2018A).

Produtos médicos de qualidade inferior

Também chamados de produtos “fora das especificações”, são produtos médicos autorizados que não cumprem os padrões de qualidade ou as especificações, ou ambas.

Produtos médicos não registrados/não licenciados

Produtos médicos que não foram submetidos à avaliação e/ou aprovação da autoridade reguladora nacional ou regional para o mercado em que são vendidos/distribuídos ou usados, sob reserva das condições autorizadas nos termos da regulamentação e legislação nacional ou regional.

Produtos médicos falsificados

Produtos médicos que indicam a sua identidade, composição ou origem de forma deliberadamente fraudulenta. (OMS, 2017, p.34-35)

Além de definir de forma precisa os termos, outras medidas relevantes no combate a esse problema, são a produção e divulgação de informação fidedigna sobre os impactos econômicos e sobre a saúde pública, ocasionados pelos medicamentos de baixa qualidade, não registrados e falsificados (OMS, 2018A). Sob essa perspectiva, as informações levantadas de forma correta e com extensão adequada por trabalhos científicos podem contribuir significativamente no delineamento de políticas públicas eficazes em coibir tal prática.

A dificuldade do levantamento de informações em nível de cadeia produtiva pode ser mais bem compreendida no contexto do crescente fenômeno da globalização e dos acordos de livre comércio estabelecidos entre países de continentes diversos. Potencializa-se assim a complexidade envolvida na venda de ativos e de excipientes farmacêuticos das cadeias de abastecimento, que envolvem uma grande quantidade de pessoas em diferentes países. A complexidade da cadeia relacionada a um medicamento é mostrada de maneira exemplificada na Figura 1. No mapa são apresentadas conexões entre fornecedores de ingredientes ativos e de excipientes em diferentes continentes. A fabricação do medicamento ocorre em um terceiro continente, ele é então distribuído por uma rede de atacadistas e estabelecimentos de saúde que alcança a maior parte dos continentes (OMS, 2018A; OMS, 2018B).

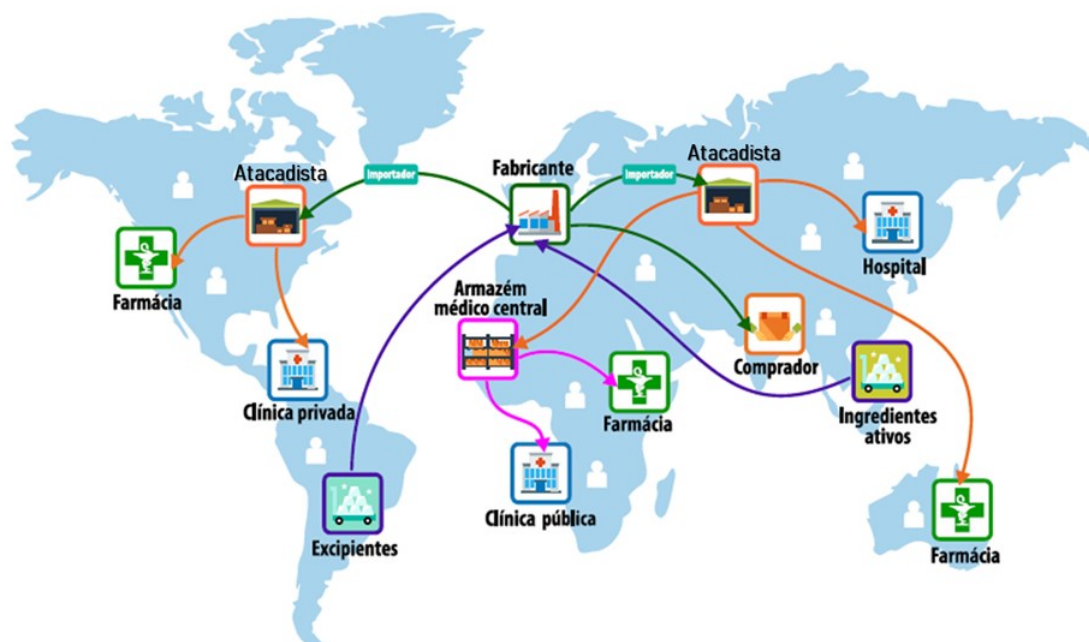


Figura 1. Cadeia de produção e abastecimento de um medicamento. Fonte: adaptado para língua portuguesa do Brasil *OMS, 2018B*.

Cadeias de produção globalizadas, como a exemplificada na Figura 1, acabam por ocasionar múltiplas oportunidades de atuação equivocada, antiética e de aplicação de práticas fraudulentas (OMS, 2018A; OMS, 2018B).

As medidas de enfrentamento ao problema têm sido descritas em âmbito mundial e local. No entanto, a fim de fortalecer as estratégias de combate a essa prática, é fundamental que o enfrentamento seja encarado como uma questão de alcance global. Reconhecendo que a ocorrência de medicamentos falsificados varia de país para país, foi destacado pela Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), em 2005, que os fatores locais mais comuns que contribuem a essa situação são: a falta de legislação, sanções penais fracas, autoridades nacionais reguladoras deficientes ou ausentes, não cumprimento de leis relativas a medicamentos, fornecimento reduzido/irregular de medicamentos, falta de controle de medicamentos para exportação, comércio envolvendo diversos intermediários e zonas de livre comércio, corrupção, conflito de interesses, entre outros (OPAS, 2005).

Cabe destacar que na proposta de diretrizes para o combate à falsificação de medicamentos da OPAS é recomendada a criação de Autoridades Reguladoras de Medicamentos (ARMs), que devem contar com poderes e recursos apropriados para o enfrentamento do problema. Ademais, essas entidades devem estar associadas à uma estratégia nacional adequada à situação de enfrentamento da questão em seu país de

origem (OPAS, 2005). No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que atua como ARM, foi criada pela Lei Nº 9.782/1999. Além de coordenar o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, essa agência atua na regulação de medicamentos, recebe as denúncias e investiga casos relacionados a medicamentos de baixa qualidade e/ou falsificados (BRASIL, 1999).

No âmbito global, em 2013, foi implementado pela OMS o Sistema Mundial de Vigilância e Monitoramento para os produtos médicos de qualidade inferior e falsificados, em inglês denominado *Global Surveillance and Monitoring System (GSMS) for Substandard and Falsified Medical Products (SFMP)*. Esse sistema passou a receber dados sobre a vigilância e o monitoramento de medicamentos, incluindo notificações de casos de medicamentos abaixo do padrão mínimo de qualidade ou falsificados. O seu primeiro relatório foi publicado em 2018, revelando que 1 em cada 10 produtos médicos que circulam em países de baixa e média renda apresenta baixa qualidade ou é falsificado (OMS, 2018A). A atuação do sistema global é descrita no referido relatório por meio de quatro passos que são apresentados a seguir.

Passo 1. Informação sobre suspeitas de produtos médicos de qualidade inferior ou falsificados comunicada pelo público, profissionais de saúde, indústrias, cadeias de abastecimento, alfândegas, polícia, procuradores e organizações não governamentais às autoridades nacionais ou regionais reguladoras dos medicamentos (ANRM)

Passo 2. Avaliação e resposta da ANRM

Passo 3. Ponto Focal da ANRM investiga e notifica a base de dados do sistema de vigilância e monitorização da OMS

Passo 4. Assistência técnica prestada de imediato e emissão de alertas pela OMS, sempre que para tal for solicitada e se justifique. Notificações e dados validados informam as políticas, os procedimentos, os processos, o investimento e o trabalho do mecanismo dos Estados-Membros. (OMS, 2018B, p. 2)

Como pode ser visto nos passos de atuação supracitados, o sistema global de monitoramento é iniciado e fortemente dependente da atuação das ARMs. O sistema está baseado na operação de uma rede mundial de pontos focais nacionais qualificados que devem atuar para prevenir, detectar e responder a ocorrências de maneira a compor um círculo virtuoso (OMS, 2018B).

Para enfrentar de maneira mais eficaz os impactos na saúde pública, é crucial abordar de forma associada os impactos econômicos e socioeconômicos ocasionados

pelos medicamentos de qualidade inferior ou falsificados (OMS, 2018A). No campo econômico, é importante ressaltar o aumento das despesas e desperdício de recursos por parte dos doentes e familiares, somado à sobrecarga de trabalho e desperdício de recursos dos profissionais e sistemas de saúde governamentais, entidades reguladoras de medicamentos, autoridades de aplicação da lei e do sistema de justiça penal. Por sua vez, no campo socioeconômico, destaca-se a perda de produtividade e de rendimentos do paciente e por parte dos governos, a falta de mobilidade social e o aumento da pobreza do paciente e de seus familiares (OMS, 2018A).

Um fator que pode indicar o alcance dos impactos econômicos é a extensão das operações policiais recentes de combate às práticas relacionadas a esse mercado. Além da operação Pangea IX descrita na introdução, pode-se citar outra operação da Polícia Federal do Brasil que realizou apreensão de 153 volumes de medicamentos anabolizantes irregulares no Centro de Tratamento de Encomendas dos Correios no estado do Rio de Janeiro em junho de 2023 (PF, 2023). Outro exemplo notável é a operação *Shield* conduzida pela Agência da União Europeia para a Cooperação Policial EUROPOL (do inglês *European Police Office*) em 2022, com o objetivo de retirar do mercado europeu medicamentos e substâncias relacionadas a *doping* esportivo no valor de mais de 40 milhões de euros. Essa operação envolveu autoridades alfandegárias e regulatórias de saúde de 28 países, com apreensão de mais de 10,5 milhões de unidades de medicamentos (EUROPOL, 2022).

As operações descritas tiveram em comum o alcance de cifras milionárias em medicamentos apreendidos, além de utilizarem prioritariamente a internet como plataforma de comercialização. É preciso destacar que o volume de comércio eletrônico de medicamentos no Brasil, que já era crescente, foi impulsionado no primeiro semestre de 2020 pelas restrições relacionadas à pandemia de *covid-19* (INGIZZA, 2020). A Associação Brasileira das Redes de Drogarias e Farmácias (ABRAFARMA), por exemplo, informou que no primeiro trimestre de 2021 as compras pela internet movimentaram R\$ 815 milhões, esse valor é 40% maior que em igual período do ano anterior (ABRAFARMA, 2022). A comercialização de medicamentos de forma presencial atende a normas sobre apresentação de prescrição e coleta de informações que são enviadas ao Sistema Nacional de Gerenciamento do Produtos Controlados (ANVISA, 2009A). Portanto, o crescimento vertiginoso do comércio eletrônico de medicamentos no Brasil expõe a urgência de medidas tangíveis sobre o controle e qualidade dos produtos comercializados por esse meio.

O panorama até aqui apresentado revela as condições e impactos com os quais devem ser aperfeiçoados o trabalho de combate aos medicamentos falsificados e de baixa qualidade. Esse contexto salienta a necessidade de estudos sobre o tema, tendo em vista aprimorar o enfrentamento do problema e oferecer suporte a atualização de políticas públicas de saúde e segurança.

2.3 Química forense e legislação

Os agentes envolvidos no monitoramento de produtos médicos de qualidade inferior e falsificados em nível nacional deve atuar buscando prevenir, detectar e responder a ocorrências de maneira a compor um círculo virtuoso (OMS, 2018B). No Brasil, além da atuação direta da ANVISA na área da saúde pública, também pode-se contar com legislação pertinente, estudos científicos de várias áreas, como a química, e o trabalho das forças de segurança pública (ANVISA, 2009A; AMES; SOUZA, 2012; PF, 2023). Esses elementos se combinam para fortalecer as ações de combate e proteção contra produtos médicos ilícitos, o que inclui os medicamentos de baixa qualidade e falsificados.

A legislação nacional em vigor é o resultado da evolução de várias normas anteriores, responsáveis por estabelecer a regulamentação da cadeia farmacêutica. Essas normas continham disposições relacionadas ao controle sanitário do comércio, transporte, importação e distribuição de medicamentos. As disposições atuais vão além, contemplando de forma detalhada o regime de inspeções, roteiro para textos de bulas, boas práticas de dispensação, controle e fiscalização da cadeia produtiva, entre outros (NOGUEIRA, 2011). Serão abordadas aqui as legislações mais alinhadas ao interesse deste trabalho, ou seja, aquelas que se relacionem aos medicamentos de qualidade inferior, falsificados ou contrabandeados.

Iniciando a apresentação das legislações, tratando o tema de maneira ampla, tem-se a Lei N° 9.677/1998 que altera o artigo 273 do Código Penal. Com ela, os crimes contra a saúde pública foram incluídos junto aos delitos considerados hediondos, com pena prevista de até 15 anos de reclusão (BRASIL, 1998A). São expressamente citadas nessa lei as ações de falsificar, corromper, adulterar ou alterar produto destinado a fins terapêuticos ou medicinais. Ademais, são entendidos como produtos destinados às

finalidades terapêuticas ou medicinais os medicamentos, as matérias-primas, os insumos farmacêuticos, os cosméticos, os saneantes e os produtos de uso em diagnóstico. Essa norma vai além e determina que incorra nas mesmas penalidades quem importa, vende, expõe à venda, tem em depósito, distribui ou entrega a consumo produto falsificado, corrompido, adulterado ou alterado (BRASIL, 1998B).

Tratando dos medicamentos controlados, a próxima norma a ser citada é a Portaria Nº 344/1998, do Ministério da Saúde, que aprova o regulamento técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. A referida portaria tem seu anexo atualizado periodicamente por meio de Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) da ANVISA, sendo a mais recente a RDC Nº 816/2023 (BRASIL, 1998A; ANVISA, 2023A). Algumas classes de medicamentos contam com legislações complementares ao controle apresentado, como os esteroides e peptídeos anabolizantes cuja venda tornou-se sujeita a controle especial a partir da Lei Nº 9.965/2000. O controle especial compreende a apresentação e retenção da receita, com identificação do profissional que realizou a prescrição, contato telefônico, número de registro do seu conselho profissional e, para o paciente, nome, endereço e o número do código internacional de doenças (ANVISA, 2009B).

A próxima lei de interesse é a RDC Nº 71/2009, que estabelece regras sobre a rotulagem de medicamentos (ANVISA, 2009B). A avaliação da rotulagem e da embalagem são apontadas pela OPAS como o passo mais simples no reconhecimento de um medicamento falsificado. Ela pode ser apoiada por uma amostra de referência original ou pelas exigências da legislação em vigor (OPAS, 2005). A RDC Nº 71/2009, além das definições sobre o tema, detalha as informações exigidas nas embalagens conforme trecho a seguir.

Art. 8º Os rótulos das embalagens primárias de medicamentos devem conter as seguintes informações:

- I- o nome comercial do medicamento;
- II- a denominação genérica de cada princípio ativo, em letras minúsculas, utilizando a Denominação Comum Brasileira (DCB);
- III- a concentração de cada princípio ativo, por unidade de medida ou unidade farmacotécnica, conforme o caso;
- IV- a via de administração;
- V- o nome da titular do registro ou sua logomarca desde que a mesma contenha o nome da empresa; e,
- VI- o telefone do Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC), da empresa titular do registro ou de sua responsabilidade.

Art. 10. Os rótulos das caixas de transporte de medicamentos devem conter, impressas ou etiquetadas, as seguintes informações mínimas:

I- o nome comercial do medicamento;

II- a denominação genérica de cada princípio ativo, em letras minúsculas, utilizando a Denominação Comum Brasileira (DCB);

III- a concentração de cada princípio ativo, por unidade de medida ou unidade farmacotécnica, conforme o caso;

IV- a forma farmacêutica;

V- o nome da titular do registro ou sua logomarca desde que a mesma contenha o nome da empresa;

VI- os cuidados de conservação, indicando a faixa de temperatura e condições de armazenamento, conforme estudo de estabilidade do medicamento. (ANVISA, 2009, p.4-5)

É importante citar a Lei Nº 13.410/2016 que dispõe sobre o Sistema Nacional de Controle de Medicamentos. Essa lei regulamenta o controle da produção por meio de tecnologia de captura, armazenamento e transmissão eletrônica de dados, além da instituição do banco de dados sobre a movimentação dos medicamentos até o consumidor (BRASIL, 2000; BRASIL, 2016).

A disponibilização de dados pelo Sistema Nacional de Controle de Medicamentos, que inclusive possibilita o acesso às estatísticas de venda de produtos controlados, atende à necessidade de controle da produção e comercialização de produtos regularizados no país. Entretanto, existem poucos dados recentes referentes à apreensão de medicamentos falsificados e contrabandeados, o que limita o conhecimento sobre a extensão desse problema. O levantamento mais recente sobre apreensões de medicamentos falsificados abrange o período de 2007 a 2010 e é baseado em dados da Polícia Federal. Esses dados indicam um aumento no número de apreensões nesse período, com destaque para aqueles que atuam contra disfunção erétil e os anabolizantes (AMES; SOUZA, 2012).

Durante o processo de constatação da condição de um medicamento apreendido como falsificado ou contrabandeado, para o cumprimento das legislações aqui apresentadas, é fundamental a análise química desses produtos. Essa é uma das aplicações da química, como um dos pilares das ciências forenses. Segundo ROMÃO *et al.* (2011), a química forense é voltada para a produção de provas materiais para a justiça, por meio da análise de substâncias em matrizes diversas, tais como substâncias lícitas e ilícitas, biocidas, acelerantes e resíduos de incêndio, explosivos, resíduos de disparo de armas de fogo, combustíveis, tintas e fibras.

No meio acadêmico brasileiro, o desenvolvimento de métodos e aplicações relacionados à química forense é fomentado por várias agências. No ambiente policial, a

aplicação desses métodos ocorre principalmente nos órgãos de Polícia Judiciária. Em Minas Gerais, o Setor Técnico-Científico da Polícia Federal e a Seção Técnica de Física e Química Legal (STFQL), localizada no Instituto de Criminalística da PC-MG, auxiliada por Seções Técnicas espalhadas pelo Estado, é o responsável pelas análises desses materiais.

No que tange a análise de medicamentos apreendidos, o trabalho realizado pelos profissionais da STFQL contempla a identificação das substâncias principais da composição e a verificação do tipo de controle de utilização dessas substâncias, de acordo com a Portaria N° 344/1998 e de outros dispositivos legais. Os exames periciais supracitados são fundamentais para a elucidação de crimes relacionados à falsificação, contrabando e comercialização de medicamentos, que são crimes hediondos como descrito anteriormente (BRASIL, 1998B; MACHADO, 2019).

Os anabolizantes e os medicamentos para disfunção erétil foram as classes terapêuticas com maior número de apreensões por falsificação realizadas pela Polícia Federal entre 2007 e 2010 (AMES; SOUZA, 2012). Porém, em 2010, a justiça brasileira determinou a queda da patente da sildenafil, princípio ativo do principal medicamento para disfunção erétil no país, o que teve como consequência a redução drástica do seu custo para os consumidores (GRANDO, 2013). Essa queda de patente pode ter afetado o panorama das classes de medicamentos falsificados mais apreendidos no Brasil. Porém, essa hipótese ainda não pode ser confirmada devido à falta de dados estatísticos capazes de esclarecer essa situação.

2.4 Apresentação de analitos e revisão da literatura sobre análise química

2.4.1 Anabolizantes

Os anabolizantes são um grupo de substâncias que possuem efeito androgênico e anabólico, sendo comumente designados como Esteroides Androgênicos Anabolizantes (EAA). O efeito androgênico é aquele que desenvolve e mantém características masculinas como a quantidade e a distribuição específica de pelos ou o espessamento das cordas vocais. O efeito anabólico, por sua vez, está relacionado à síntese de moléculas complexas como as formadoras de tecido ósseo e muscular, o aumento da vitalidade e da disposição (DEWIK, 2009; SCHÄNZER, 1996).

Do ponto de vista bioquímico, os anabolizantes são uma classe de substâncias com estrutura química análoga à testosterona, hormônio sexual masculino (Figura 2). A biossíntese da testosterona tem como estrutura fundamental a androstenolona, um esqueleto tetracíclico composto de 19 carbonos, derivado direto do colesterol, cujas estruturas químicas são mostradas na Figura 2. O esqueleto estrutural da molécula de colesterol serve de base para uma ampla gama de produtos naturais com atividade biológica, que são formados através da ligação de grupos funcionais ao esqueleto principal (DEWIK, 2009).

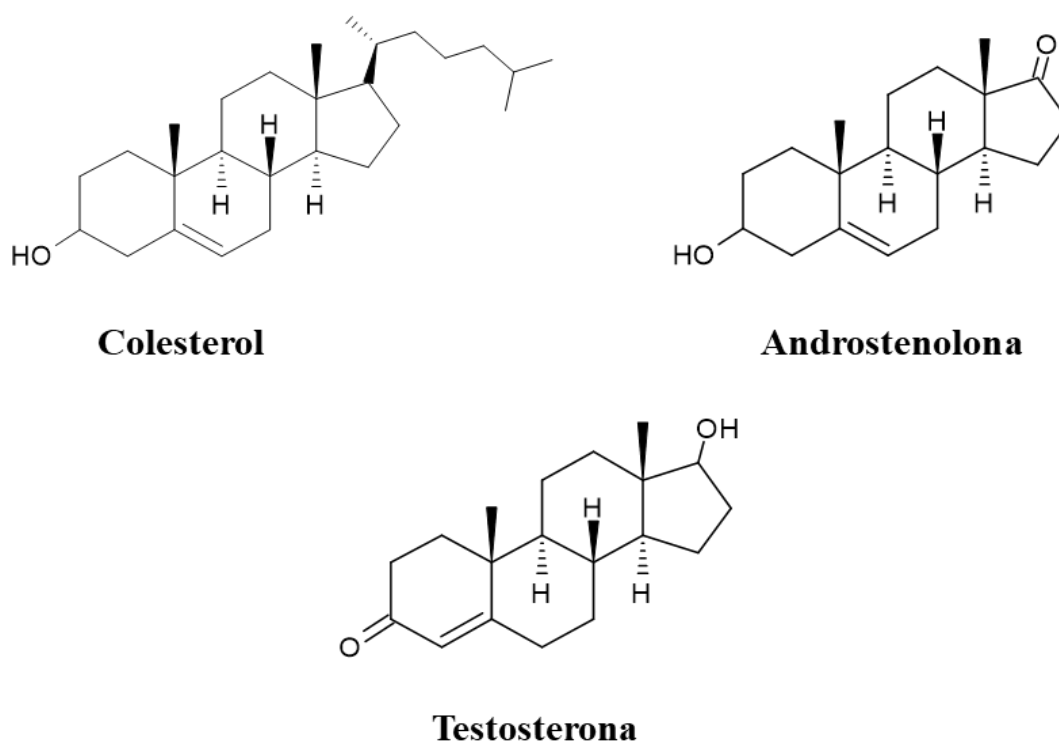


Figura 2. Estrutura química da testosterona e de seus precursores bioquímicos androstenolona e colesterol

É importante salientar que a testosterona como medicamento sofre com intenso metabolismo de primeira passagem, ou seja, se administrada por via oral ou intravenosa é inativada rapidamente pelo fígado chegando a produzir muito pouco do efeito desejado (GEORGE, 1996). Assim, foram desenvolvidas estratégias para as formulações farmacêuticas contendo esteroides anabolizantes análogos a testosterona como a esterificação da hidroxila C17 (Figura 3), na qual o tamanho da cadeia interfere na solubilidade e na utilização de veículo oleoso (ALLEN JR; POPOVICH; ANSEL, 2013; VAN DER VIES, 1993). Essa adaptação atende ao interesse de ação prolongada, reduz

o número de injeções e mitiga a incompatibilidade com o fluxo sanguíneo normal. Dessa forma a solução pode ser “depositada” no músculo e gradativamente vai misturando-se aos fluidos biológicos após a sua administração evitando assim o metabolismo de primeira passagem. (ALLEN JR; POPOVICH; ANSEL, 2013).

A evolução dos estudos para o desenvolvimento de novos fármacos EAA levou ao conhecimento de diversas modificações na estrutura da testosterona que alteram sua atividade biológica. De maneira simplificada podem ser citadas a adição de um grupo alquila na posição 17 α para tornar a estrutura oralmente ativa, a esterificação da hidroxila do mesmo carbono, 17, tornando o fármaco adequado para injeção de "depósito" e a possibilidade de ligação de grupos variados ao anel A. As modificações estruturais que afetam sua atividade biológica a partir da estrutura da testosterona são mostradas na Figura 3 (KICMAN; GOWER, 2003; VAN DER VIES, 1993). Essas modificações vão de encontro a proporcionar o aumento da atividade anabólica frente a androgênica, otimizando a produção de tecido muscular e ósseo, além de proporcionar o aumento de força e da disposição física (KICMAN; GOWER, 2003).

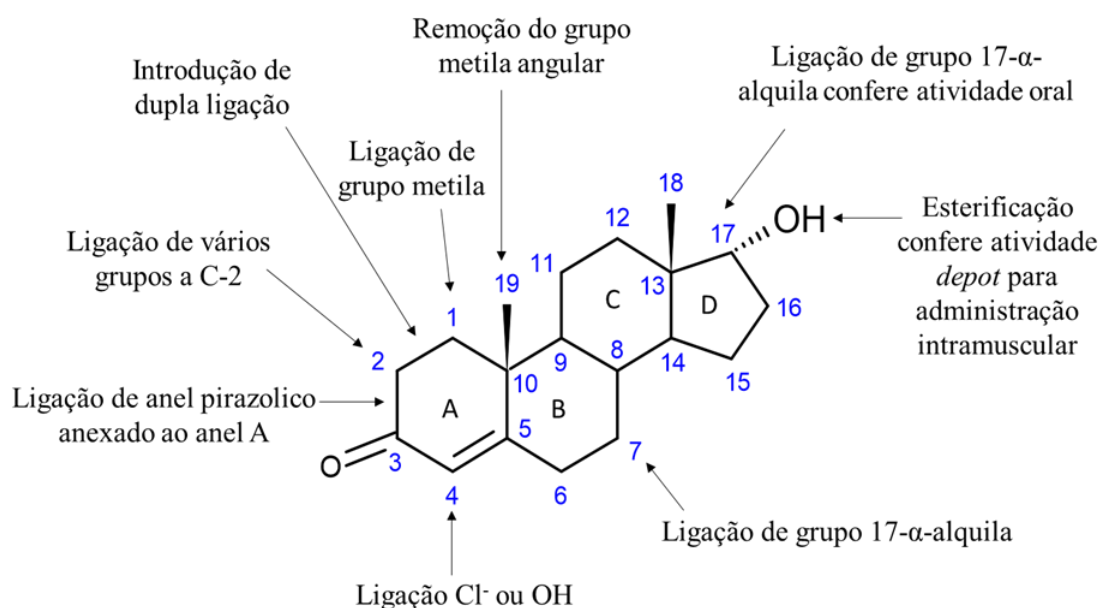


Figura 3. Modificações estruturais nos anéis da testosterona para o aumento da atividade anabólica e ativação de vias de administração. Fonte: adaptado para língua portuguesa de KICMAN; GOWER, 2003.

Dois anabolizantes disponíveis no mercado, nas formas farmacêuticas de solução oleosa e comprimidos, são apresentados na Figura 4 a partir de imagens da internet.

O uso de anabolizantes, que inicialmente difundiu-se entre atletas de elite, a partir da década de 1980, ampliou-se entre esportistas amadores até alcançar a população em geral. Além do uso de EAA voltado a melhora do desempenho esportivo, e do uso cosmético, que busca alcançar alterações estéticas segundo um padrão de beleza, tem-se o uso para fins terapêuticos, direcionado ao tratamento de doenças (KICMAN; GOWER, 2003; GEN KANAYAMA; HARRISON; POPE JR, 2018). Atualmente, a maioria dos usuários são homens jovens, de meia-idade, os quais os utilizam com fins estéticos (GEN KANAYAMA; HARRISON; POPE JR, 2018).



Figura 4. Formulações farmacêuticas de anabolizantes. Fonte: GUTIN, 2017 e NUCLEAR, 2014

A utilização dos anabolizantes com finalidade terapêutica é descrita no tratamento de quadros catabólicos como o associado à imunodeficiência humana, bem como no tratamento de distúrbios hormonais como hipogonadismo que é o mal funcionamento das gônadas (testículos e ovários). Além disso, são empregados no tratamento do câncer de mama, da anemia aplástica, da osteoporose, da endometriose grave e de um tipo específico de obesidade (SCHÄNZER, 1996; GEORGE, 1996). O uso de substâncias dessa classe pode também trazer efeitos indesejados, como alterações de humor, irritação, insônia e agressividade. De modo contínuo, ele está associado a problemas hepáticos, renais e cardiovasculares, portanto, seu uso deve ser orientado por prescrição médica (ROCHA; AGUIAR; RAMOS, 2014).

O interesse no uso terapêutico de EAA está centrado na busca pelos seus efeitos anabólicos. Visando potencializar os efeitos anabólicos em detrimento dos

androgênicos, e em melhorar a disponibilidade dos fármacos no local de ação desejado, houve um investimento intenso em pesquisas que resultaram no desenvolvimento de novas substâncias derivadas da testosterona como o estanozolol, a metandienona, a nandrolona e a oximetolona, mostradas na Figura 5, entre outras (KICMAN; GOWER, 2003; GEORGE, 1996).

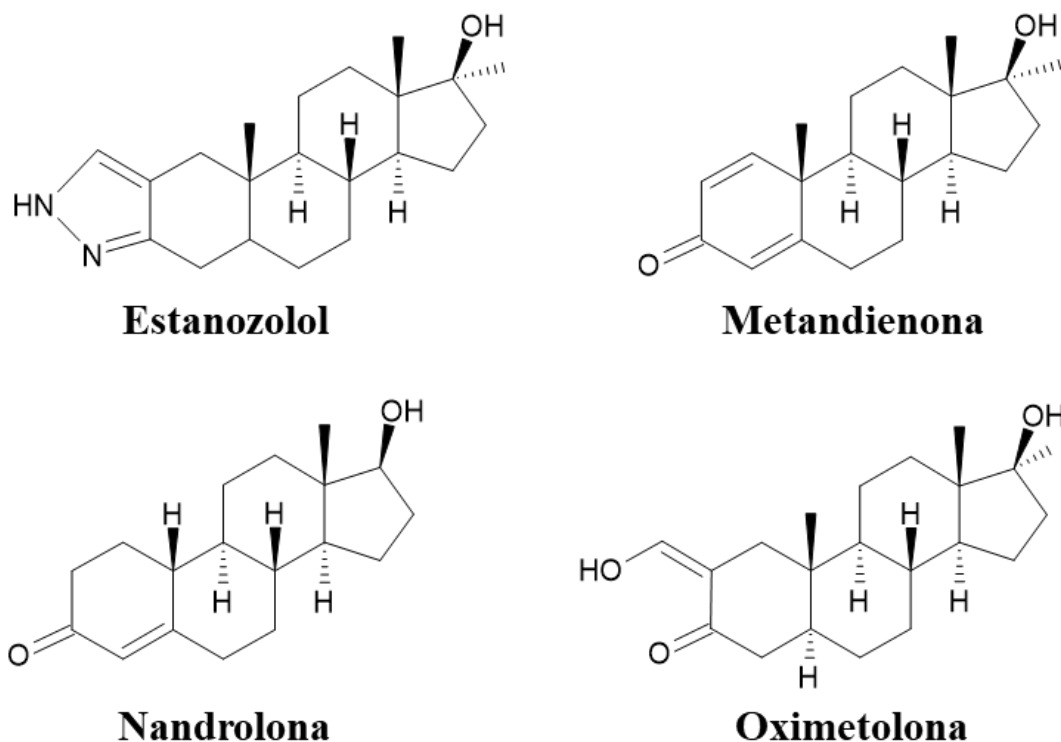


Figura 5. Estrutura química de anabolizantes desenvolvidos por modificação da estrutura da testosterona: estanozolol, metandienona, nandrolona e oximetolona.

Os anabolizantes são regulados pela Portaria N° 344/1998, sendo listados em seu anexo I na categoria C5 (Lista de substâncias anabolizantes). As substâncias enumeradas nesta lista estão sujeitas à receita de controle especial em duas vias. Em seu adendo, a lista C5 amplia o controle das substâncias expressamente descritas, incluindo os sais, éteres, ésteres e isômeros das substâncias enumeradas sempre que seja possível a sua existência. Além dessa indicação, a norma ressalva que os medicamentos de uso tópico contendo substâncias da lista C5 ficam sujeitos à venda sob prescrição sem retenção de receita.

Análise química de formulações farmacêuticas de anabolizantes

A análise química de formulações farmacêuticas de anabolizantes tem como referência primordial os requisitos estabelecidos pela legislação para qualidade e boas práticas de fabricação de medicamentos. Esses requisitos estão apresentados na RDC N° 17/2001, que no artigo 209 reconhece a possibilidade de utilização de métodos analíticos compendiais adequados a situação do laboratório ou de métodos validados para as instalações e equipamentos disponíveis nesses locais (ANVISA, 2001).

Entre os compêndios mais reconhecidos no Brasil estão a Farmacopeia Brasileira, cuja sexta edição está disponível no site da ANVISA, e a Farmacopeia Americana (USP, do inglês *United States Pharmacopeia*). Na Farmacopeia Brasileira 6ª edição, o único IFA destinado à produção de anabolizantes descrito em monografia é o propionato de testosterona, com análises por Cromatografia em Camada Delgada (CCD) e Espectrofotometria de Absorção no Ultravioleta-Visível (UV-Vis). (ANVISA, 2019B)

Na Farmacopeia Americana, segundo (GONZALO-LUMBRERAS; GARCIA-MIGUENS ; IZQUIERDO-HORNILLOS, 2005) está descrita a análise de propionato e enantato de testosterona pelas mesmas técnicas CCD e UV-Vis. Eles também apontam que a USP descreve a análise de cipionato de testosterona por CCD e cromatografia gasosa com detecção por ionização chama (GC-FID, do inglês *Gas Chromatography Flame Ionization Detector*).

Para além do proposto nesses compêndios, há artigos que propõem métodos analíticos passíveis de serem validados para as condições disponíveis em laboratórios como os vinculados aos órgãos de Polícia Judiciária ou de verificação de *doping* esportivo. No entanto, cabe pontuar que a maioria desses trabalhos científicos apresenta métodos destinados à verificação da presença de metabólitos de anabolizantes em amostras biológicas como sangue (LINHARES, 2020), urina (LINHARES, 2020; ROSSINI *et al.*, 2020), cabelo (KINTZ, 2017), e urina sob o contexto de *doping* esportivo (THEVIS; SCHÄNZER, 2014).

De forma geral, as pesquisas com EAA em formulações farmacêuticas contemplam técnicas bastante variadas e aplicadas a amostras obtidas no mercado clandestino, apreendidas por forças policiais ou preparadas a partir de padrões analíticos. As pesquisas mais relevantes sobre o tema são listadas no Quadro 1.

Quadro 1. Artigos mais relevantes com análise de EAA em formulações farmacêuticas, com indicação da técnica utilizada, procedência e país de origem das amostras.

| Autor e Ano | Técnica | Procedência das amostras | País de origem das amostras |
|--|---|--|-----------------------------|
| DE LA TORRE <i>et al.</i> , 2001 | Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas de Razão Isotópica de Carbono (GC-C-IRMS, do inglês <i>Gas Chromatography Carbon Isotope Ratio Mass Spectrometry</i>) | Padrões analíticos e material a granel | Não se aplica |
| GONZALO-LUMBRERAS; GARCIA-MIGUENS ; IZQUIERDO-HORNILLOS, 2005 | Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplada à Ultravioleta de Arranjo de Diodos (HPLC-DAD, do inglês <i>High-Performance Liquid Chromatography Diode Array Detector</i>) | Preparadas a partir de padrões analíticos | Não se aplica |
| THEVIS <i>et al.</i> , 2008 | HPLC-MS, Eletroforese em Gel, Testes Imunológicos e <i>Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas (GC-MS, do inglês Gas Chromatography Mass Spectrometry)</i> , | Apreendidas por forças policiais | Alemanha |
| PELLEGRINI <i>et al.</i> , 2012 | GC-MS | Apreendidas pelo Gabinete de Segurança e Anti-adulteração Italiano | Itália |

Continua

| Autor e Ano | Técnica | Procedência das amostras | País de origem das amostras |
|---------------------------------|---|---|-------------------------------|
| REBIERE <i>et al.</i> , 2016 | Espectroscopia Raman de Imagem, Quimiometria e Espectroscopia no Infravermelho próximo (NIRS, do inglês <i>Near-Infrared Spectroscopy</i>) | Apreendidas por forças policiais | França |
| FAVRETTO <i>et al.</i> , 2013 | GC-MS | Apreendidas por forças policiais | Itália |
| KOZLIK; TIRCOVA, 2016 | HPLC-DAD | Apreendidas por forças policiais | Eslováquia |
| NEVES <i>et al.</i> , 2017A | GC-MS, Quimiometria e Espectroscopia no Infravermelho com transformada de Fourier (FTIR, do inglês <i>Fourier-Transform Infrared Spectroscopy</i>) | Apreendidas pela Polícia Federal | Brasil |
| NEVES; CALDAS, 2017B | GC-MS | Apreendidas pela Polícia Federal | Brasil |
| RIBEIRO <i>et al.</i> , 2018 | GC-MS e Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (NMR H ¹ , do inglês <i>Hydrogen Nuclear Magnetic Resonance</i>) | Apreendidas pela Polícia Federal | Brasil |
| BRAILSFORD <i>et al.</i> , 2018 | GC-C-IRMS | Preparadas a partir de padrões analíticos | Não se aplica |
| TIRCOVA; BOSAKOVA; KOZLIK, 2019 | HPLC-MS | Mercado clandestino | República Tcheca e Eslováquia |

Continua

| Autor e Ano | Técnica | Procedência das amostras | País de origem das amostras |
|--|---|---|------------------------------------|
| BERNEIRA <i>et al.</i> , 2019 | Inspeção Visual, FTIR, GC-MS e Calorimetria de Varredura Diferencial | Apreendidas pela Polícia Federal | Brasil |
| HUML <i>et al.</i> , 2020 | Ensaio Imunoenzimático | Padrões analíticos | Não se aplica |
| BERNEIRA <i>et al.</i> , 2020 | Testes Colorimétricos, GC-MS e FTIR com Reflectância Total Atenuada (ATR, do inglês <i>Attenuated Total Reflection</i>) | Apreendidas pela Polícia Federal | Brasil |
| HEINSVIG; NIELSEN; LINDHOLST, 2020 | GC-MS | Apreendidas por forças policiais | Dinamarca |
| COIMBRA <i>et al.</i> , 2021 | HPLC-MS/MS | Apreendidas em serviços de correspondência da Receita Federal | Continua |
| FABRESSE <i>et al.</i> , 2021 | GC-MS, LC-MS e LC-MS/MS | Apreendidas por forças policiais | França |
| Análise por espectrometria de massas com ionização ambiente | | | |
| LIU <i>et al.</i> , 2009 | Espectrometria de Massas com ionização por Plasma de Baixa Temperatura (LTP-MS, do inglês <i>Low Temperature Plasma Mass Spectrometry</i>) | Adquiridas em farmácias | China |

Continua

| Autor e Ano | Técnica | Procedência das amostras | País de origem das amostras |
|--------------------------------|--|--|-----------------------------|
| KAUPPILA <i>et al.</i> , 2011 | Espectrometria de Massas com Fotoionização a Pressão Atmosférica (DAPPI-MS, do inglês <i>Desorption Atmospheric Pressure Photoionization</i>) | Apreendidas por forças policiais | Finlândia |
| PROKUDINA <i>et al.</i> , 2015 | CG×CG-MS e Espectrometria de Massas com Análise Direta em Tempo Real (DART-MS, do inglês <i>Direct Analysis in Real Time Mass Spectrometry</i>) | Apreendidas por forças policiais | República Tcheca |
| DOUÉ <i>et al.</i> , 2015 | DART-MS | Padrões analíticos | Não se aplica |
| MIGUITA <i>et al.</i> , 2022 | Quimiometria e Espectrometria de Massas com ionização por Eletronebulização em Papel (PS-MS, do inglês <i>Paper Spray Mass Spectrometry</i>) | Apreendidas pelas Polícias Federal e Civil | Brasil (Minas Gerais) |

Conclusão

Considerando que os métodos analíticos propostos pelos compêndios mais reconhecidos contemplam poucos princípios ativos e em alguns casos como na Farmacopeia Brasileira 6ª edição são voltados para a análise do IFA antes da preparação da formulação farmacêutica, a produção de trabalhos científicos, como os anteriormente apresentados, Quadro 1, contribui de forma complementar na verificação de qualidade e autenticidade desses medicamentos. Visando desenvolver métodos de identificação de anabolizantes aplicáveis aos laboratórios forenses de Minas Gerais, as técnicas de LTP-MS e *Wooden Tip Mass Spectrometry* (WT-MS, do inglês Espectrometria de Massas com Eletronebulização por Madeira) foram escolhidas por apresentar aplicação bastante simples e rápida, utilizar material de baixo custo e possibilitar amostragem direta para amostras líquidas e sólidas, além do baixo consumo de solventes. Elas são apresentadas com mais detalhes nos capítulos 6 e 7.

2.4.2 Medicamentos fitoterápicos antiobesidade

A obesidade é uma doença crônica não transmissível que atua como fator de risco para outras doenças crônicas, como diabetes e hipertensão. Durante a pandemia de *covid-19*, houve um aumento da procura por tratamento para distúrbios alimentares, conforme relatado pela jornalista Jane Feinmann, a partir da Conferência Internacional sobre Distúrbios Alimentares (FEINMANN, 2021). Esse crescimento pode estar relacionado ao fato de a obesidade ser um importante fator de risco para a gravidade e mortalidade da infecção por *covid-19* (SIQUEIRA *et al.*, 2022).

Entre as opções de tratamento para a obesidade está o uso de medicamentos fitoterápicos. Segundo a cartilha de orientação sobre o uso de fitoterápicos e plantas medicinais da ANVISA, fitoterápicos são produtos feitos a partir de plantas medicinais, ou seja, aquelas capazes de aliviar ou curar enfermidades e que têm sido tradicionalmente usadas por uma população. Cada planta medicinal pode possuir centenas ou milhares de diferentes substâncias que, por meio da utilização adequada, podem exercer a função preventiva, terapêutica ou curativa. Os medicamentos fitoterápicos podem ser classificados como simples, quando são derivados de uma única planta, ou compostos, quando são obtidos a partir de mais de uma planta. É fundamental ressaltar que esses medicamentos nunca devem conter substâncias isoladas ou purificadas da planta, substâncias sintéticas ou componentes de origem animal (ANVISA, 2022A).

Para o uso seguro e eficaz dos medicamentos fitoterápicos, é essencial contar com a orientação de profissionais capacitados em fitoterapia, que tenham autorização para indicá-los. Com exceção dos indicados para doenças de alta gravidade ou que precisem de acompanhamento médico, a comercialização desses medicamentos é isenta de prescrição médica (ANVISA, 2022A).

A regulação sobre a produção de medicamentos fitoterápicos segue o estabelecido pela ANVISA na RDC N° 26/2014 que dispõe sobre o seu registro e na RDC N° 708/2022, que dispõe sobre as mudanças pós-registro (ANVISA, 2014; ANVISA, 2022B). Além das normas que estabelecem as boas práticas de fabricação, o preparo, a embalagem, o armazenamento, as indicações de modo de uso e as advertências, as formulações farmacêuticas de medicamentos fitoterápicos têm como referência primordial o Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira. A segunda edição deste compêndio está disponível para acesso no site da ANVISA (2021A).

Análise química na verificação da adulteração de formulações farmacêuticas de medicamentos fitoterápicos antiobesidade

Com o intuito de identificar a adulteração de medicamentos fitoterápicos antiobesidade por meio da adição de substâncias químicas, diversos artigos científicos propõem métodos analíticos que podem ser validados em laboratórios vinculados aos órgãos de Polícia Judiciária (Quadro 2).

A maioria dos artigos científicos consultados realiza a identificação de adulterantes em medicamentos fitoterápicos com origem em países orientais como a China e o Irã. O maior interesse por amostras com origem em países dessa região pode estar relacionado ao fato da medicina tradicional que utiliza a fitoterapia como modalidade terapêutica estar mais difundida (PORTIOLLI, 2023).

Foi encontrado apenas um artigo que utilizou amostras de formulações herbais adquiridas em farmácias no Brasil, no qual os autores pesquisaram a adulteração pela adição de diuréticos (DE CARVALHO *et al.*, 2013). Dessa forma, a pesquisa com amostras apreendidas no país tem potencial de revelar a prática de adulteração, bem como de avaliar as metodologias empregadas.

As pesquisas mais relevantes sobre o tema são listadas no Quadro 2. A técnica mais utilizada para identificação de adulterantes, nesses artigos científicos, é a Cromatografia Líquida, com detecção por espectrometria de massas ou UV.

Quadro 2. Artigos mais relevantes com análise de adulteração pela adição de substâncias químicas em medicamentos fitoterápicos antiobesidade, com indicação da técnica utilizada, classes dos adulterantes e país de origem das amostras.

| Autor e Ano | Técnica | Classes dos adulterantes | País de origem das amostras |
|----------------------------------|--|---|------------------------------------|
| KU <i>et al.</i> , 2003 | Eletroforese Capilar | Antidiabéticos | China |
| BOGUSZ <i>et al.</i> , 2006 | HPLC-MS/MS | Analgésico, antibiótico, antidiabético, antiepilético, estimulante sexual, anabolizante, antiobesidade e psicotrópico | Não informado |
| WANG; CHEN; YAO, 2008 | HPLC-MS | Antiepilético, laxante e antiobesidade | China |
| REBIERE <i>et al.</i> , 2012 | HPLC-DAD | Broncodilatador, antiobesidade, laxante, psicoestimulante, estimulante sexual e vitamina | Adquiridas pela internet |
| DE CARVALHO <i>et al.</i> , 2013 | Cromatografia Iônica com detecção Amperométrica Pulsada com eletrodo de ouro | Diuréticos | Brasil |
| KIM <i>et al.</i> , 2014 | HPLC-MS/MS | Antiobesidade | Coreia do Sul |
| DECONINCK <i>et al.</i> , 2014 | IR-ATR e Quimiometria | Antiobesidade | Bélgica |
| PAGÉS <i>et al.</i> , 2014 | ¹ H NMR | Antiobesidade e estimulante sexual | Adquiridas pela internet |

Continua

| Autor e Ano | Técnica | Classes dos adulterantes | País de origem das amostras |
|---------------------------------|--|---------------------------------|------------------------------------|
| SONG <i>et al.</i> , 2014 | Injeção de Fluxo com detecção MS/MS | Antiobesidade e laxante | Estados Unidos da América |
| ROONEY <i>et al.</i> , 2015 | Espectroscopia Raman, NIRS, Espectroscopia no Infravermelho Médio (MIRS, do inglês <i>Mid-Infrared Spectroscopy</i>) e Quimiometria | Antiobesidade e laxante | Nova Zelândia |
| XIA; CAI; SHAO, 2015 | Nariz Eletrônico Integrado a GC-FID e Quimiometria | Antidepressivo e antiobesidade | China |
| HAYUN; MAGGADANI; AMALINA, 2016 | CCD | Antiobesidade | Indonésia |
| HACHEM <i>et al.</i> , 2016 | NMR de Próton | Antidepressivo e antiobesidade | França |
| HU <i>et al.</i> , 2016 | WT-MS | Antidepressivo e antiobesidade | China |

Continua

| Autor e Ano | Técnica | Classes dos adulterantes | País de origem das amostras |
|--------------------------------------|----------------------|---|------------------------------------|
| DASTJERDI <i>et al.</i> , 2018 | GC-MS e Quimiometria | Analgésico, psicoestimulante e antidepressivo | Irã |
| SHEKARI; VOSOUGH; HEIDAR, 2018 | GC-MS e Quimiometria | Substâncias tóxicas ou cancerígenas | Irã |
| SHI <i>et al.</i> , 2018 | HPLC-MS/MS | Antiobesidade e laxante | China |
| PASCALI <i>et al.</i> , 2018 | HPLC-MS e HPLC-MS/MS | Antiobesidade e psicoestimulante | Não informado |
| AHMED <i>et al.</i> , 2019 | HPLC-DAD | Antiobesidade, estimulante sexual e laxantes | Egito |
| WU <i>et al.</i> , 2020 | ¹ H NMR | Antidepressivo e antiobesidade | Adquiridas pela internet |
| SALAHSHOUR <i>et al.</i> , 2020 | GC-MS | Psicoestimulante, psicotrópico e vitamina | Irã |
| LIANG <i>et al.</i> , 2021 | HPLC-DAD | Antiobesidade | China |
| FIROZIAN <i>et al.</i> , 2021 | HPLC-DAD e CCD | Antiobesidade | Irã |
| GIRISH <i>et al.</i> , 2021 | HPLC-MS | Antidepressivo, antiobesidade e hormônio | Índia |

Conclusão

Os adjuvantes sintéticos adicionados aos medicamentos fitoterápicos antiobesidade têm como objetivo alcançar o efeito desejado de facilitar o emagrecimento. Com base nos artigos apresentados no Quadro 1, os IFAs mais frequentemente utilizados pertencem à classe dos antiobesidade como o clobenzorex e a sibutramina; antidepressivos como a fluoxetina e a sertralina; e laxantes como a fenoltaleína e o bisacodil. Outras classes de IFAs relatadas são estimulantes como a cafeína, e diuréticos como furosemida. Em Minas Gerais, a adulteração frequentemente ocorre com adição da associação de sibutramina, bisacodil e fluoxetina, cujas estruturas químicas são mostradas na Figura 6 (MACHADO, 2019). As técnicas utilizadas neste trabalho para identificação de adjuvantes em amostras de medicamentos fitoterápicos serão apresentadas no decorrer do texto.

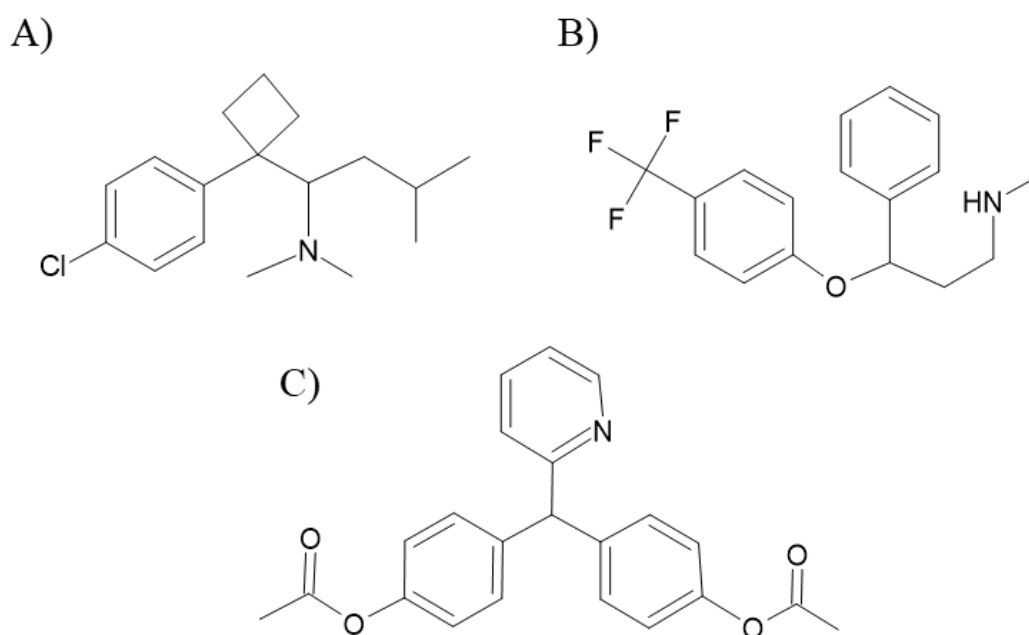


Figura 6. Estruturas químicas da A) sibutramina (antiobesidade) B) fluoxetina (antidepressivo) C) bisacodil (laxante)

2.4.3 Misoprostol

Outro IFA de interesse forense é o misoprostol, um análogo molecular de uma prostaglandina. Diferentemente dos hormônios, as prostaglandinas, que são substâncias

lipídicas com função sinalizadora, são produzidas em quase todas as células do corpo humano (DEWIK, 2009).

O misoprostol é um análogo do alprostadil (prostaglandina E1), cujas modificações moleculares resultaram em um fármaco oralmente ativo. As prostaglandinas são um grupo de ácidos graxos C20 modificados, encontrados em diversos tecidos animais em baixas concentrações, desempenhando uma ampla gama de efeitos biológicos. Esses efeitos incluem a regulação da pressão sanguínea, contrações do músculo liso, secreção gástrica e agregação plaquetária. A estrutura química do misoprostol, mostrada na Figura 7, é composta por um éster de ácido graxo C20 ciclizado contendo um anel ciclopentano, uma cadeia lateral C7 com a função carboxila e uma cadeia lateral insaturada C8 com metila terminal (DEWIK, 2009).

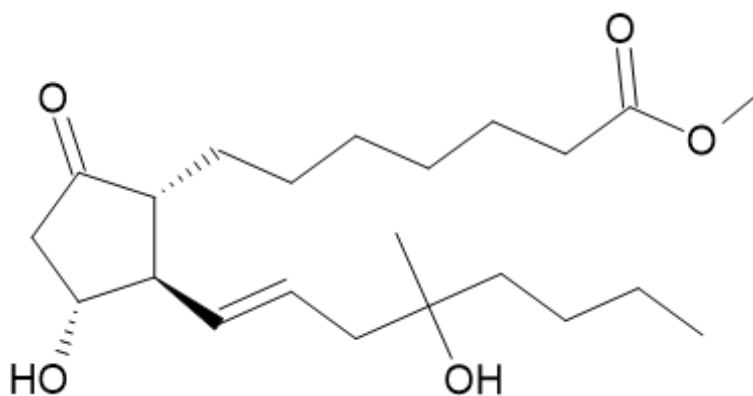


Figura 7. Estrutura química do misoprostol, análogo da prostaglandina E1

O misoprostol inibe efetivamente a secreção gástrica e pode ser usado para promover a cicatrização de úlceras gástricas e duodenais, além de ser associado com sucesso ao uso de anti-inflamatórios não esteroidais (DEWIK, 2009). Devido às suas propriedades uterotônicas, de regulação da contração uterina, ele é recomendado pela OMS para o tratamento de hemorragia pós-parto (OMS, 2018C). Além disso, por conta da mesma propriedade, ele pode ser utilizado como indutor de trabalho de parto e, também, como abortivo. A prática de aborto no Brasil é ilegal, excetuando-se certas situações, portanto, há interesse forense no uso dessa substância (BRASIL, 1940).

Devido a esse interesse, o misoprostol encontra-se na Lista das outras substâncias sujeitas a controle especial ou Lista C1, da Portaria Nº 344/1998 e, conforme adendo desta norma, a compra e uso do medicamento contendo essa substância só está permitida

em estabelecimentos hospitalares devidamente cadastrados junto à Autoridade Sanitária para este fim (BRASIL, 1998A).

Análise química de formulações farmacêuticas com misoprostol

Na 11^a edição da Farmacopeia Internacional, a identificação do misoprostol é indicada por meio das técnicas HPLC-DAD, IR e CCD. Para dispersões de misoprostol, são sugeridas análises por HPLC-DAD e CCD (OMS, 2022). No entanto, é importante notar que a 6^a edição da Farmacopeia Brasileira não possui uma monografia específica para esse insumo farmacêutico (ANVISA, 2019B).

No contexto de artigos científicos, a identificação de misoprostol como IFA de medicamento, como é o objetivo deste trabalho, é geralmente realizada por Cromatografia Líquida com detecção UV ou MS. As pesquisas mais relevantes sobre o tema são listadas no Quadro 3.

A maioria dos trabalhos tem como objetivo avaliar a qualidade e estabilidade do fármaco. Não foi identificado nenhum trabalho que utilize amostras de medicamento com origem em apreensões. Tendo em vista suprir essa lacuna o presente trabalho visa desenvolver um método de identificação de misoprostol em amostras apreendidas, aplicável aos laboratórios forenses de Minas Gerais, utilizando as técnicas PS-MS e WT-MS. Os resultados das análises são apresentados em detalhes no capítulo 8.

Quadro 3. Artigos mais relevantes com análise de misoprostol, com indicação da técnica utilizada e dos objetivos dos métodos propostos.

| Autor e Ano | Técnica | Objetivo do método |
|----------------------------------|--|---|
| WILLIAMS <i>et al.</i> , 2002 | HPLC-DAD e HPLC-MS | Avaliar a homogeneidade de dose |
| CHU <i>et al.</i> , 2007 | HPLC-MS e Espectrometria de Massas com Ionização Química a Pressão Atmosférica (APCI-MS, do inglês <i>Atmospheric Pressure Chemical Ionization Mass Spectrometry</i>) | Determinação da estabilidade e recuperação de misoprostol em preparações para infusão |
| MEHTA <i>et al.</i> , 2010 | HPLC-DAD | Controle de qualidade |
| MANIKYA RAO <i>et al.</i> , 2013 | HPLC-DAD | Melhorar a detecção do fármaco |
| WU <i>et al.</i> , 2016 | HPLC-DAD, Reações Enzimáticas e Amperometria | Avaliar a qualidade e as condições de estocagem |
| HAGEN; KHULUZA; HEIDE, 2020 | HPLC-DAD | Avaliar a qualidade e as condições de estocagem |
| BIZIMANA <i>et al.</i> , 2021 | HPLC-DAD, GC-MS e HPLC-MS/MS | Avaliar a qualidade e as condições de estocagem |
| SZPOT; WACHEŃKO ; ZAWADZKI, 2022 | UHPLC-MS/MS | Exame toxicológico forense em amostras biológicas |

2.5 Espectrometria de massas com ionização ambiente

De acordo com o Relatório do Exercício Colaborativo de 2021, emitido pelo Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crimes (UNODC, do inglês *United Nations Office on Drugs and Crime*), a Espectrometria de Massas (MS, do inglês *Mass Spectrometry*) hifenizada com a cromatografia é a técnica mais empregada em análises de interesse forense - para triagem, identificação e quantificação (UNODC, 2021).

A MS tem como princípio básico a separação de íons de acordo com sua razão massa/carga (m/z) e a determinação da abundância relativa desses íons na amostra (HOFFMAN; STROOBANT, 2007). Ela tem ampla aplicação tanto na caracterização de novos medicamentos como na comprovação de falsificação e adulteração de produtos (ZHANG; SUN; WANG, 2018; IFA *et al.*, 2009). Os espectrômetros de massas, instrumentos de aplicação da técnica, são compostos de quatro elementos principais (Figura 8) : a fonte de ionização responsável pela geração dos íons; o analisador de massas que separa os íons de acordo com sua relação m/z ; o detector que detecta os íons resultantes e o sistema de dados que realiza a aquisição e o processamento das informações obtidas durante a análise (HOFFMAN; STROOBANT, 2007).

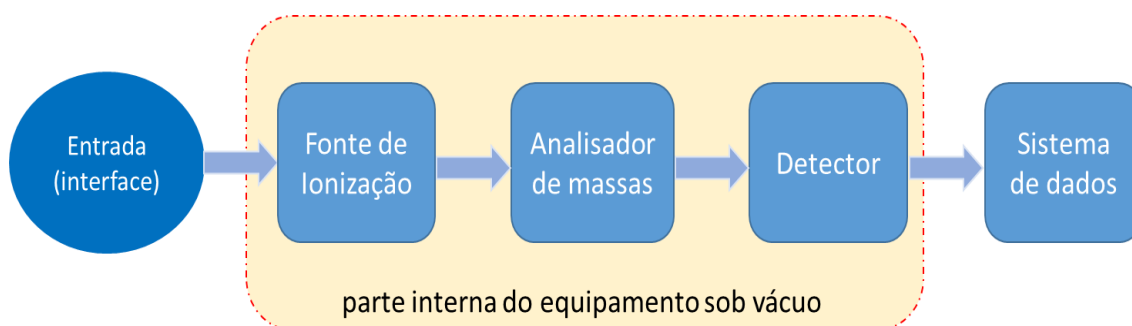


Figura 8. Esquema de partes de um espectrômetro de massas. Fonte: adaptado de HOFFMAN; STROOBANT, 2007.

Desde o início de sua aplicação, a MS teve um acoplamento *on-line* de sucesso com a cromatografia gasosa que já era uma técnica de separação consagrada na época (VÉKEY, 2001). Entretanto, a ampla aplicação da MS de forma direta teve que ultrapassar seu principal fator de restrição: a limitação da fonte de ionização em ionizar e dessorver os analitos da matriz, de maneira eficiente transferindo seus íons livres à pressão atmosférica para o ambiente de alto vácuo do analisador de massas. Essa barreira

começou a ser transposta com a invenção das fontes de Ionização por *Eletrospray* (ESI) e *Matrix-assisted Laser Desorption Ionization* (MALDI) (VENTER; NEFLIU; COOKS, 2008).

Ultrapassada essa barreira, a MS com ionização ambiente experimentou rápido desenvolvimento por intermédio da permutação de técnicas diversas que proporcionam diferentes mecanismos de dessorção e/ou ionização, ou seja, adaptações na fonte geradora de íons (VENTER; NEFLIU; COOKS, 2008).

A amplitude de novas técnicas levou VENTER *et al.* (2008) a proporem o agrupamento dessas, utilizando como referencial uma técnica tradicional no processo geral de ionização. Esse agrupamento apresenta o benefício de unir técnicas que possuem espectros de massas de natureza semelhante. Nessa proposta, pensando na ESI como técnica central são reunidas no seu grupo outras técnicas que empregam como agente de dessorção e/ ou ionização o raio laser, aerossóis, gases e a radiação na região do infravermelho. São exemplos de fontes de ionização resultantes a *Desorption Electrospray Ionization* (DESI) e a *Electrospray Laser Desorption Ionization* (ELDI). Quando a técnica central é a APCI, são reunidas no seu entorno aquelas que empregam como agente de dessorção e/ou de ionização o plasma, descargas elétricas, a evaporação direta de íons e a fotoionização. Exemplos de fontes resultantes são: *Direct Analysis in Real Time Mass Spectrometry* (DART) e *Low Temperature Plasma Mass Spectrometry* (LTP) (VENTER; NEFLIU; COOKS, 2008).

Outra importante evolução no campo analítico vem ocorrendo no sentido de viabilizar o desenvolvimento de sistemas miniaturizados, direcionados à análises *in loco*, aplicável em diversas frentes, como ambiental, alimentícia, clínica e forense (XIAOXIAO; OUYANG, 2016). No desenvolvimento de fontes de ionização ambiente, essa tendência pode ser reconhecida nas adaptações derivadas da fonte ESI, como a PS (do inglês, *Paper Spray*) e a WT (do inglês, *Wooden Tip*).

Essas fontes de ionização ambiente apresentam como vantagens baixo limite de detecção, varredura de extensa faixa de m/z o que possibilita a análise de moléculas pequenas até polímeros, pequeno tempo de aquisição de dados e diminuição do efeito de matriz (WANG *et al.*, 2010; HU *et al.*, 2011). Por interesse especial deste trabalho, serão apresentadas em detalhes as técnicas PS-MS, WT-MS e LTP-MS.

A PS-MS foi reportada por WANG *et al.* (2010). É uma técnica de ionização que usa um triângulo de papel para o carregamento da amostra e formação do *spray* de ionização. Na montagem experimental, o papel é posicionado com uma das pontas

direcionada para a entrada do espectrômetro de massas, preso a um clipe do tipo jacaré conectado à fonte de alta tensão do equipamento como mostrado na Figura 9.

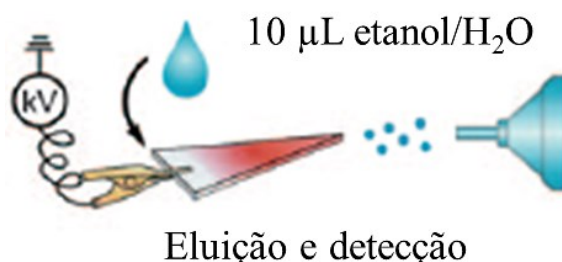


Figura 9. Montagem experimental para *Paper Spray Mass Spectrometry* (PS-MS). Fonte: adaptado para língua portuguesa de WANG et al., 2010

O mecanismo de dessorção e/ou ionização é similar ao da ESI. A extremidade aguda do suporte que carrega a amostra é determinante na formação de um *spray* de gotas carregadas ejetadas na direção da entrada do espectrômetro de massas (WANG *et al.*, 2010; DE SILVA *et al.*, 2019). Essa técnica apresenta como diferencial principal o uso do papel como suporte, o qual já é amplamente utilizado na cromatografia. Ele é aplicado na separação de misturas complexas, como amostras de sangue e medicamentos apreendidos, permitindo sua análise direta (WANG *et al.*, 2010; MIGUITA *et al.*, 2022). Grande parte da matriz fica retida entre as fibras do papel, que é um suporte biodegradável, descartável e possui estabilidade química e térmica. Ele tem atuação como importante meio de separação e, juntamente com a tensão elétrica, promove a migração diferencial dos analitos frente aos demais constituintes da matriz (WANG *et al.*, 2010).

O papel cromatográfico é o suporte mais comum, porém outros papéis com tratamento químico especial ou diferentes gramaturas são empregados com sucesso na PS-MS. Como exemplo, podem ser citados o Teslin® (papel de recobrimento poliolefínico) e o papel mata-borrão (usado em produções artísticas) (DE SILVA *et al.*, 2019; VERBECK *et al.*, 2019).

A PS-MS tem as vantagens de usar diminutas quantidades de analitos e solventes, minimizar o preparo de amostras, para amostras complexas a possibilidade de um *clean-up* oferecido pelo próprio papel e aquisição de dados em tempo reduzido alcançando um ou poucos minutos (WANG *et al.*, 2010; VERBECK *et al.*, 2019). Além disso, por dispensar o uso de gás de arraste, é muito adequada para aplicações em instrumentos

portáteis para análises *in loco*. É possível aplicar a técnica em análises qualitativas e semi-quantitativas (DE SILVA *et al.*, 2019).

Por sua vez, a técnica WT-MS relatada por HU *et al.* em 2011 dispõe de hastes de madeira descartáveis, com extremidades pontiagudas, como palitos de dente, para o carregamento e ionização de analitos de interesse. Na montagem experimental, a haste é posicionada com a extremidade pontiaguda direcionada para a entrada do espectrômetro de massas presa a um conector do tipo jacaré, o qual está ligado à fonte de alta tensão do equipamento. A interface é ilustrada na Figura 10.

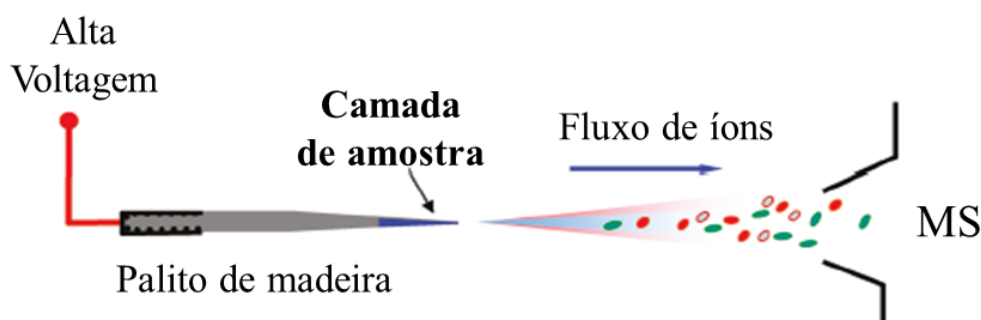


Figura 10. Esquema de montagem para Wooden Tip Mass Spectrometry (WT-MS). Fonte: adaptado para língua portuguesa de HU *et al.*, 2011.

O mecanismo de desorção e/ou ionização é também baseado na ESI. A extremidade aguda do suporte que carrega a amostra é determinante na formação de um *spray* de gotículas carregadas e ejetadas na direção da entrada do espectrômetro de massas (HU *et al.*, 2011).

A haste de madeira é um suporte biodegradável, descartável, rígido e possui estabilidade química e térmica adequadas. Seu ponto diferencial está no método de carregamento das amostras, que ocorre através da pipetagem ou da imersão direta da sua extremidade na solução. Além da amostragem de locais específicos, como cantos, pequenas aberturas ou diretamente de comprimidos de medicamentos (HU *et al.*, 2011; YANG; DENG; YAO, 2014). Para amostras sólidas, o carregamento pode ser realizado por meio do atrito direto da haste seca ou previamente umedecida em solvente (HU *et al.*, 2011). O aprimoramento do suporte tem avançado com a modificação química da superfície da madeira, tendo em vista modular as interações do suporte com o analito (HU; YAO, 2022).

Assim como a PS-MS, a WT-MS utiliza quantidades reduzidas de amostra e solvente, requerendo preparo mínimo e, para amostras complexas, oferece a possibilidades de um *clean-up* pelo suporte (HU *et al.*, 2011). A aplicação da WT-MS também alcança análises qualitativas e semi-quantitativas (HU; YAO, 2022).

A utilização de pontas de madeira para formação do *spray*, comparada à utilização de papel foi indicada como vantajosa por reduzir a tendência de secagem das soluções, permitindo a aquisição de íons por um período maior, além da facilidade de montagem do sistema por não requisitar o recorte, como para o papel (HU *et al.*, 2011).

Por fim, a LTP-MS (do inglês, *Low-temperature Plasma Mass Spectrometry*), que se diferencia das anteriores por não utilizar o mecanismo de ionização da ESI. Ela utiliza uma sonda adaptada por HARPER *et al.* (2008), conforme mostrado na Figura 11. Neste modelo de sonda, a amostra não precisa ficar entre os eletrodos, o que facilita a análise de objetos de tipos variados (em tamanho e forma) (HARPER *et al.*, 2008; MARTÍNEZ-JARQUÍN; WINKLER, 2017). O mecanismo de dessorção/ionização tem como agentes inicial um gás (N_2 , Ar ou He) que é excitado por numerosas microdescargas e passa a interagir com espécies químicas atmosféricas (ar ambiente, vapor de água ou N_2) gerando espécies quimicamente ativas, como elétrons de alta energia e íons radicais. A amostra é depositada sobre uma superfície inerte (HARPER *et al.*, 2008; MARTÍNEZ-JARQUÍN; WINKLER, 2017).

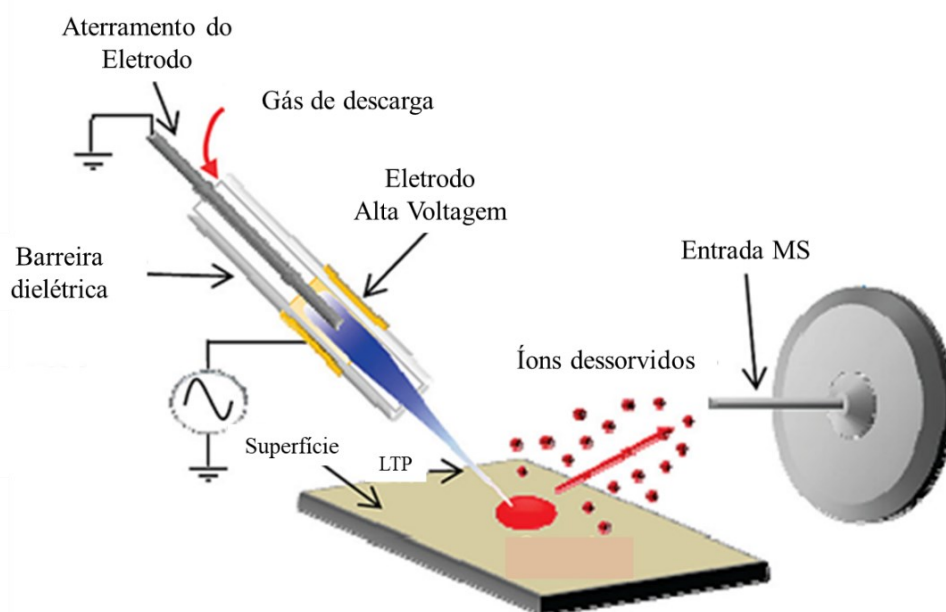


Figura 11. Esquema de montagem experimental para *Low Temperature Plasma Mass Spectrometry* (LTP-MS). Fonte: adaptado para língua portuguesa de HARPER *et al.*, 2008.

A LTP-MS permite a análise direta e não destrutiva de amostras gasosas, líquidas e sólidas. Além de dispensar o uso de solventes, essa técnica é bem-sucedida na análise de grandes superfícies e na de analitos altamente concentrados, como explosivos (HARPER *et al.*, 2008; MARTÍNEZ-JARQUÍN; WINKLER, 2017).

No entanto, a instabilidade intrínseca e a interação do plasma com a atmosfera ambiente e as superfícies adjacentes dificultam a reprodutibilidade do sinal, o que é essencial em medições quantitativas. Desta maneira, as análises realizadas por essa técnica são qualitativas ou semi-quantitativas, podendo ser otimizadas para configurações que propiciem detectar substâncias dentro de limites pré-definidos de forma confiável (MARTÍNEZ-JARQUÍN; WINKLER, 2017).

3 OBJETIVOS

Esse trabalho tem como objetivo conhecer o perfil dos medicamentos apreendidos em Minas Gerais, além de desenvolver métodos de análises utilizando técnicas de espectrometria de massas com ionização ambiente aplicáveis na rotina do laboratório forense do IC da PC-MG para a identificação de medicamentos.

Objetivos Específicos

- Levantar as classes farmacológicas dos medicamentos apreendidos encaminhados para análise pericial no estado de Minas Gerais, entre os anos de 2018 e 2022, nos resultados de análise química da STFQL do Instituto de Criminalística.
- Analisar a rotulagem de medicamentos da classe dos anabolizantes apreendidos, comparar as informações contidas nos rótulos das embalagens com o resultado das análises de identificação de IFAs.
- Desenvolver metodologia de análise em Espectrometria de Massas com ionização por *Wooden Tip* (WT-MS) com amostragens diversas para identificação de IFA de anabolizantes.
- Desenvolver metodologia de análise em Espectrometria de Massas com ionização por *Wooden Tip* (WT-MS) com amostragem extrativa para verificação da adulteração de medicamentos fitoterápicos antiobesidade com substâncias químicas.
- Desenvolver metodologia de análise em Espectrometria de Massas com ionização por *Low Temperature Plasma* (LTP-MS) para identificação de IFA de anabolizantes líquidos.
- Desenvolver metodologia de análise em Espectrometria de Massas com ionização por *Wooden Tip* e por *Paper Spray* com derivatização química *on-line* de comprimidos contendo misoprostol.

4 PANORAMA DE MEDICAMENTOS APREENDIDOS ENVIADOS PARA EXAME PERICIAL EM MG

Com o objetivo de conhecer as classes farmacológicas dos medicamentos apreendidos no estado de Minas Gerais e encaminhados para análise na STFQL do IC entre os anos de 2018 e 2022, foi realizado um levantamento de dados. As amostras estudadas foram encaminhadas para exame pericial por terem sido apreendidas em contextos diversos como de suspeitas de venda irregular de medicamentos, de crime de tráfico de drogas, de aborto irregular e correlatos.

Salienta-se que ocorre o intervalo de tempo entre a data de apreensão e a data registrada no levantamento de dados, decorrente do tempo gasto na logística de transporte das amostras entre as delegacias de todas as regiões do estado até o IC, somado ao tempo gasto na análise (o que pode variar de semanas até alguns meses). O intervalo de tempo também é influenciado pelo tipo de crime investigado e seu potencial ofensivo, que podem exigir uma mudança na ordem de execução dos exames laboratoriais. De modo geral, o mês de registro dos exames periciais no IC apresenta de um a dois meses de diferença com a data da apreensão. Logo, as amostras com resultados registrados para os meses iniciais de um ano correspondem a apreensões do final do ano anterior.

A coleta das amostras e a representatividade dos dados obtidos pode ser melhor compreendida através do esquema da Figura 12, que busca ilustrar a dinâmica interna de análises deste laboratório. Inicialmente, o material apreendido enviado ao IC passa por triagem pelo analista, que coleta amostras representativas por formulação farmacêutica utilizando um procedimento operacional padrão deste laboratório. Durante esse processo, é garantida a preservação da individualidade de todo o material apreendido recebido. Em seguida, o analista escolhe a técnica mais adequada e procede o preparo da amostra. Por fim, ele realiza a análise química por duas técnicas analíticas e trata os dados a fim de identificar os IFAs presentes. Portanto, os resultados deste trabalho não refletem diretamente o quantitativo de apreensão de cada classe de medicamento, mas sim o quantitativo de medicamentos enviados para as análises químicas periciais.

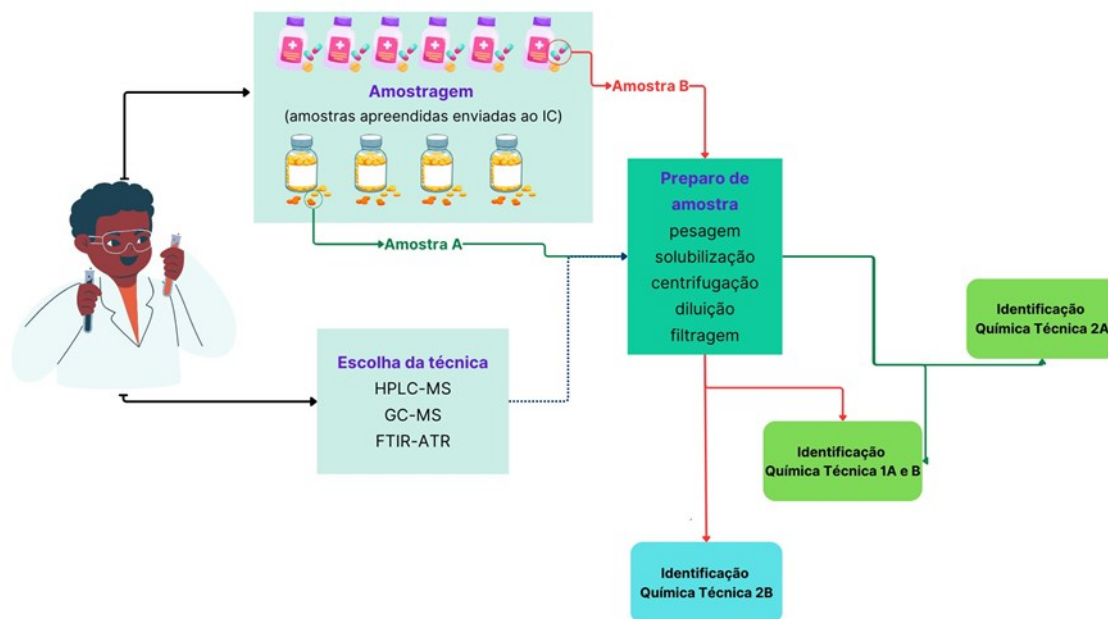


Figura 12 Esquema do fluxo de trabalho do analista da STFQL, para as etapas de amostragem, escolha da técnica analítica, preparo de amostra e identificação química. Fonte: Autoria própria.

É importante pormenorizar que a escolha das técnicas analíticas leva em consideração a forma de apresentação do medicamento, a suspeita que ocasionou a apreensão e a capacidade discriminatória das técnicas. As amostras são preparadas e em seguida são encaminhadas para a análise química realizada pelo corpo técnico da STFQL, utilizando as técnicas analíticas selecionadas. A categorização das técnicas analíticas é apresentada a seguir, conforme descrito por SWGDRUG (2019 apud Machado 2020, p.28-29). Porém, cabe o esclarecimento de que as técnicas hífenadas são categorizadas de forma separada de acordo com cada técnica isolada: por exemplo, GC-MS é uma técnica de grau B, devido a Cromatografia Gasosa, mas também de grau A, devido à Espectrometria de Massas (MACHADO, 2020).

Categoria A: Espectroscopia no Infravermelho, Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear, Espectrometria de Massas, Espectroscopia Raman e Difração de Raios-X.

Categoria B: Técnicas de separação em geral, como as Cromatografias e Eletroforese Capilar, Testes Microcristalinos, Identificadores Farmacêuticos e Exames Macroscópicos e Microscópicos para *Cannabis*.

Categoria C: Testes Colorimétricos, Espectroscopia de Fluorescência, Imunoensaio, Ponto de Fusão e Espectroscopia no Ultravioleta. SWGDRUG (2019 apud Machado 2020, p.28-29)

Segundo MACHADO (2020) a STFQL adota em suas análises ao menos uma técnica da categoria A e mais uma de qualquer categoria ou, na ausência de uma técnica da categoria A, duas técnicas da categoria B e uma da categoria C conforme preconizado por SWGDRUG. E a definição do ativo presente se apoia na utilização de bibliotecas comerciais, gratuitas e locais para busca e comparação de espectros.

Os materiais enviados à STFQL entre os anos de 2018 e 2022 cujos dados são avaliados neste capítulo foram analisados pelas técnicas de FTIR-ATR, GC-MS e HPLC-MS. Os equipamentos e respectivos métodos empregados nessas análises químicas são descritos em detalhes no APÊNDICE A.

4.1 Materiais e métodos

Considerando que o perito realiza análises por no mínimo duas técnicas para cada amostra, produzindo mais de um resultado de composição por amostra, os dados avaliados neste capítulo passaram por uma etapa de pré-tratamento. Os resultados de análise de uma mesma amostra por técnicas diferentes foram fundidos gerando resultado único correspondente a composição da amostra. Foi utilizado no pré-tratamento o número da Requisição de Exame Pericial da Polícia Civil de Minas Gerais e o número de identificação da análise no IC, de maneira a fundir resultados de técnicas diferentes e obter a informação almejada.

Os IFAs identificados nas análises químicas foram classificados seguindo o estabelecido na *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC, Anatômica Terapêutica e Química) da OMS, na RDC N° 471/2021 (controla a comercialização de antibióticos) e na Portaria N° 344/1998 (com atualização até a RDC N° 473/2021) (BRASIL, 1998A; ANVISA, 2021B).

A ATC é uma classificação internacional referendada pela OMS que agrupa os fármacos de acordo com sua ação farmacológica ou terapêutica. Neste sistema de classificação, as substâncias ativas são submetidas a uma hierarquia com cinco níveis diferentes. No primeiro nível, estão catorze grupos anatômicos/farmacológicos principais. Cada grupo de primeiro nível é dividido em subgrupos de 2° nível também farmacológicos ou terapêuticos. Já o 3° e 4° níveis são subgrupos químicos, farmacológicos ou terapêuticos e o 5° nível classifica a substância química. A

classificação ATC pode ser facilmente consultada no endereço <https://www.whooc.no/atc_ddd_index/> utilizando o nome do ativo em inglês ou de seu código ATC. A estrutura completa de classificação da substância metformina quando realizada pelo site da ATC é mostrada no Quadro 4 (OMS, 2021).

Quadro 4. Classificação completa da substância metformina, que pode ser usada no tratamento de diabetes, para os cinco níveis, disponibilizada no site da ATC-OMS.

| Classificação | Descrição |
|---------------|--|
| UMA | Trato alimentar e metabolismo (1º nível, grupo anatômico principal) |
| A10 | Medicamentos usados no diabetes (2º nível, subgrupo terapêutico) |
| A10B | Medicamentos para reduzir a glicose no sangue, excl. insulinas (3º nível, subgrupo farmacológico) |
| A10BA | Biguanidas (4º nível, subgrupo químico) |
| A10BA02 | Metformina (5º nível, substância química) |

Salienta-se que nesse estudo foi adotada a classificação do terceiro nível, baseada no subgrupo farmacológico. As substâncias farmacologicamente inativas – tais como ácido bórico, amido, carbonato de cálcio, celulose, estearato de magnésio, lactose, talco – adjuvantes e produtos naturais – tais como cinamaldeído, colesterol, espatulenol, eugenol, mentol, quitosana e sitosterol – não foram avaliadas.

As amostras que continham aminoácidos, bem como seus precursores associados a carboidratos ou a outros excipientes foram classificadas como suplementos dietéticos e contabilizadas de maneira separada das demais.

As amostras que apresentaram ativos pertencentes a mais de um grupo farmacológico foram contabilizadas para todos os grupos de classificação dos seus IFAs.

4.2 Resultados e discussão do capítulo

Para todo o período de 2018 a 2022 foram classificados resultados referentes a análise química de 6604 amostras periciadas pela STFQL. Desse total, 977 correspondentes ao ano de 2018, 1418 ao ano de 2019, 1162 ao ano de 2020, 1559 ao ano de 2021 e, por fim, 1488 ao ano de 2022.

Os resultados referentes a análise química foram classificados segundo a ATC e corresponderam a 8058 substâncias com ação farmacológica, o que indica que alguns medicamentos possuíam mais de um IFA em sua composição. Destas 8058 substâncias, 1197 substâncias correspondem ao ano de 2018, 1753 ao ano de 2019, 1375 ao ano de 2020, 1966 ao ano de 2021 e, por fim, 1767 ao ano de 2022.

É importante destacar que o conjunto de IFAs identificados supera em 22% o conjunto de amostras examinadas no período de 2018 a 2022. As substâncias classificadas pela ATC foram agrupadas de acordo com sua classe de 3º nível ou de subgrupo farmacológico, o que resultou em 37 classes. O esquema de classificação de IFAs por classes ATC e agrupamento de acordo com sua frequência percentual de identificação é mostrado na Figura 13.

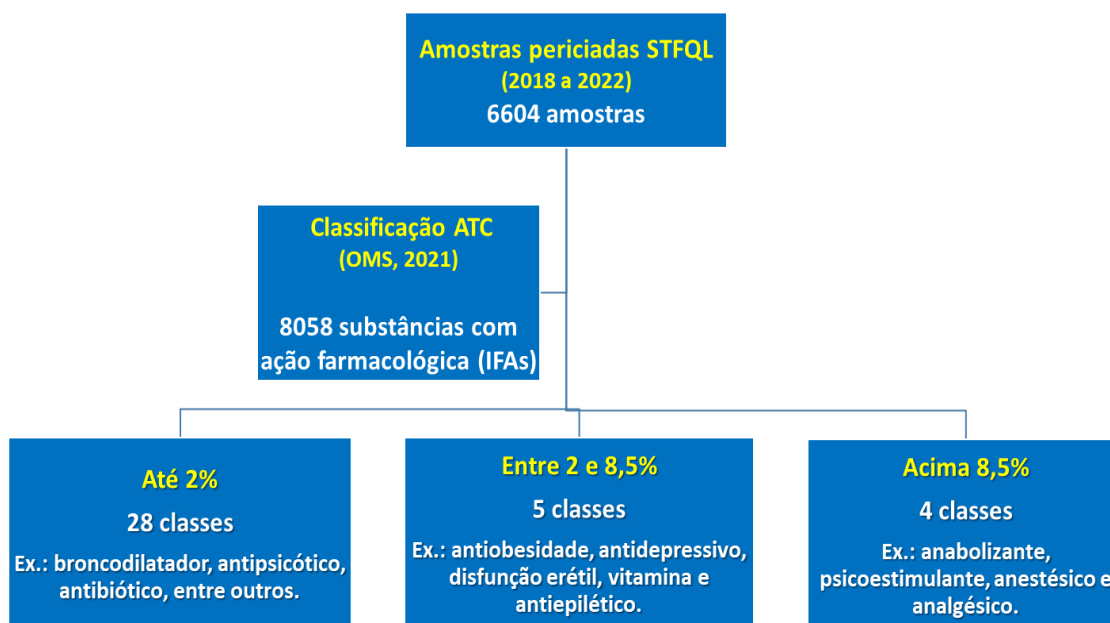


Figura 13. Esquema de classificação e agrupamento de classes de IFAs de acordo com sua frequência percentual de identificação. Fonte: Autoria própria

A maior parte das 37 classes, representada por 28 delas, apresentou frequência de identificação de até 2% quando comparado com o total. Os dados detalhados são apresentados na Tabela 1. Entre essas 28 classes, que representaram no máximo 2% dos IFAs identificados, as mais relevantes foram respectivamente: broncodilatadores, anti-histamínicos, antipsicóticos, antibióticos e ansiolíticos.

Tabela 1. Classes farmacológicas com frequência anual de identificação baixa, de até 2%, apresentadas em quantidade absoluta de IFAs contabilizados para o período 2018-2022.

| | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 | Total absoluto | Total (%) |
|-------------------------|------|------|------|------|------|----------------|-----------|
| Broncodilatador | 42 | 29 | 21 | 17 | 18 | 127 | 1,92 |
| Anti-histamínico | 37 | 16 | 14 | 26 | 20 | 113 | 1,71 |
| Antipsicótico | 12 | 15 | 6 | 26 | 45 | 104 | 1,57 |
| Antibiótico | 21 | 22 | 13 | 37 | 8 | 101 | 1,53 |
| Ansiolítico | 33 | 18 | 15 | 17 | 14 | 97 | 1,47 |
| Relaxante muscular | 19 | 23 | 9 | 16 | 17 | 84 | 1,27 |
| Anti-inflamatório | 20 | 26 | 8 | 18 | 7 | 79 | 1,20 |
| Hipnótico | 7 | 22 | 8 | 14 | 4 | 55 | 0,83 |
| Anti-hipertensivo | 14 | 7 | 7 | 15 | 11 | 54 | 0,82 |
| MSRH | 6 | 15 | 8 | 7 | 15 | 51 | 0,77 |
| Estimulante cardíaco | 20 | 8 | 8 | 9 | 5 | 50 | 0,76 |
| Ação gastrointestinal | 10 | 0 | 9 | 8 | 21 | 48 | 0,73 |
| Indutor de parto | 5 | 18 | 12 | 4 | 5 | 44 | 0,67 |
| Descongestionante nasal | 13 | 10 | 5 | 5 | 7 | 40 | 0,61 |
| Antiparkinsoniano | 9 | 9 | 4 | 10 | 4 | 36 | 0,55 |
| Anti-ulcerativo | 2 | 10 | 6 | 7 | 3 | 28 | 0,42 |
| Anti-helmíntico | 4 | 4 | 6 | 9 | 4 | 27 | 0,41 |
| Anticoncepcional | 3 | 4 | 0 | 12 | 3 | 22 | 0,33 |
| Antidiabético | 11 | 0 | 0 | 3 | 0 | 14 | 0,21 |
| Antiemético | 3 | 5 | 0 | 2 | 2 | 12 | 0,18 |
| Antiprotozoário | 2 | 0 | 0 | 2 | 4 | 8 | 0,12 |
| Antimicótico | 5 | 1 | 0 | 1 | 0 | 7 | 0,11 |
| Ectoparasiticida | 3 | 1 | 1 | 2 | 0 | 7 | 0,11 |
| Tratamento da adicção | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 4 | 0,06 |
| Antimalárico | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 3 | 0,05 |
| Antirretroviral | 0 | 2 | 1 | 0 | 0 | 3 | 0,05 |
| Antidemência | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0,03 |
| Antitussígeno | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0,03 |

Na análise dos dados da Tabela 1 destaca-se a tendência significativa de aumento nas identificações de IFAs antipsicóticos (73%) entre os anos de 2021 e 2022. Salienta-se também, a presença dos Moduladores Seletivos de Receptor Hormonal (MSRH) podem ter relação com o consumo de anabolizantes, uma vez que esses moduladores são utilizados no tratamento da ginecomastia decorrente do uso de EAA (GEORGE, 1996).

Por sua vez, as classes de IFAs que apresentaram frequência de registro intermediária (Figura 14) entre 2% e 8,5% foram: antiepiléticos, vitaminas, urológicos usados no tratamento da disfunção erétil, antidepressivos e antiobesidade. Como exemplos de IFAs nesta situação, entre os medicamentos antiepiléticos, tem-se o clonazepam, o fenobarbital e a pregabalina; entre as vitaminas, tem-se o alfa-tocoferol, a niacinamida e a piridoxina; entre os urológicos destinados ao tratamento de disfunção erétil, tem-se a ioimbina, a sildenafil e a tadalafila; entre os antidepressivos, tem-se a amitriptilina, a fluoxetina e a venlafaxina; por fim, entre os antiobesidade, tem-se a anfepramona, o clobenzorex e a sibutramina.

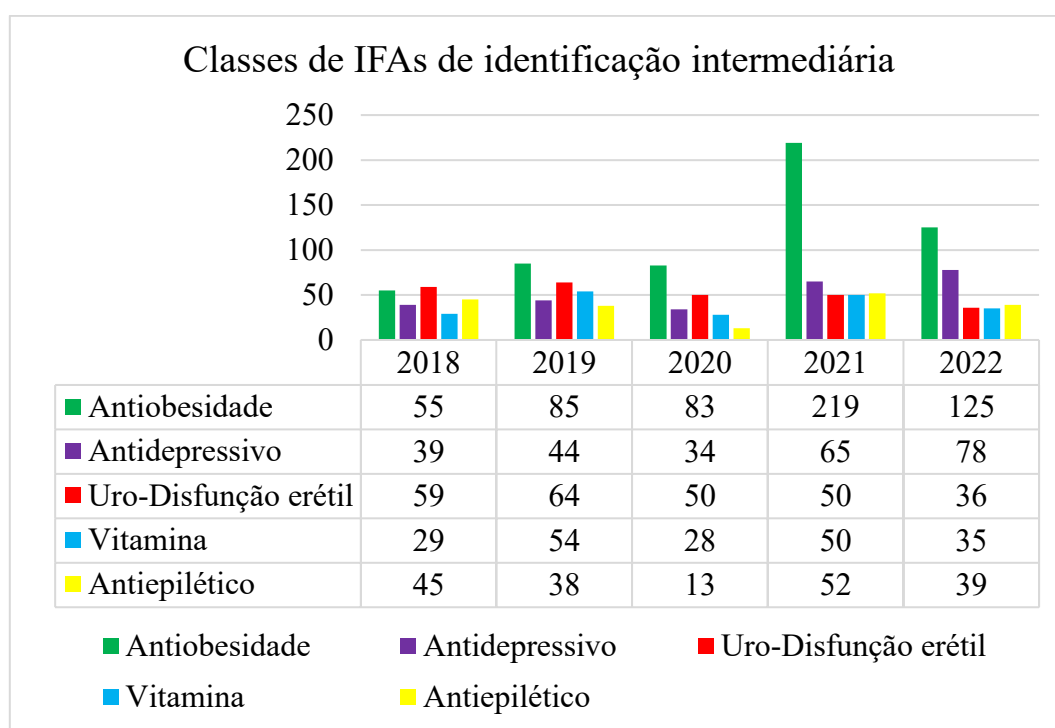


Figura 14. Classes farmacológicas com frequência de análises intermediária, entre 2% e 8,5%, apresentadas em quantidade absoluta de IFAs para o período 2018-2022.

Com base no gráfico apresentado na Figura 14, pode-se observar que houve uma tendência significativa de aumento no número de identificações de IFAs em todas as classes no ano de 2021, em comparação ao ano anterior, com exceção dos destinados ao

tratamento da disfunção erétil. Esse aumento foi da ordem de 163% para os antiobesidade, 91% para os antidepressivos 79% para vitaminas e 300% para os antiepiléticos. A única exceção diz respeito aos IFAs destinados ao tratamento da disfunção erétil, que mantiveram a quantidade de identificações estáveis entre os anos de 2020 e 2021. Já os dados do ano de 2022 indicam uma tendência de queda no número de identificações de IFAs de todas as classes frente ao ano de 2021. A única exceção é a dos antidepressivos, que aumentaram em 20% o registrado em relação ao ano anterior.

É preciso considerar que o aumento na contabilização de IFAs antiobesidade em 2021 pode estar relacionado ao crescimento dos transtornos alimentares causados pela pandemia de *covid-19*, conforme apontado por FEINMANN (2021). Além disso, também é possível considerar o aumento da prevalência de obesidade e doenças associadas na população brasileira como um contribuinte (RIMES-DIAS; CANELLA, 2020). O aumento do uso de antidepressivos no Brasil durante esse período pode também guardar relação com a pandemia de *covid-19* como foi registrado por estudos compilados por LOPES et al. (2022).

Pontua-se que todos os IFAs identificados pertencentes à classe dos antidepressivos constam na lista C1 da Portaria N° 344/1998, o que significa que sua comercialização está sujeita a controle especial por meio de prescrição médica em duas vias. Da mesma forma, os IFAs antiepiléticos catalogados também fazem parte da lista C1, à exceção do clonazepam, que está listado na categoria B1 de substâncias psicotrópicas.

Por fim, as quatro classes de IFAs que apresentaram a maior frequência de identificação no período de 2018 a 2022, representando cada uma mais de 8,5% do total, foram: anabolizantes, psicoestimulantes, anestésicos e analgésicos. A distribuição dessas classes ao longo desse período é ilustrada no gráfico da Figura 15.

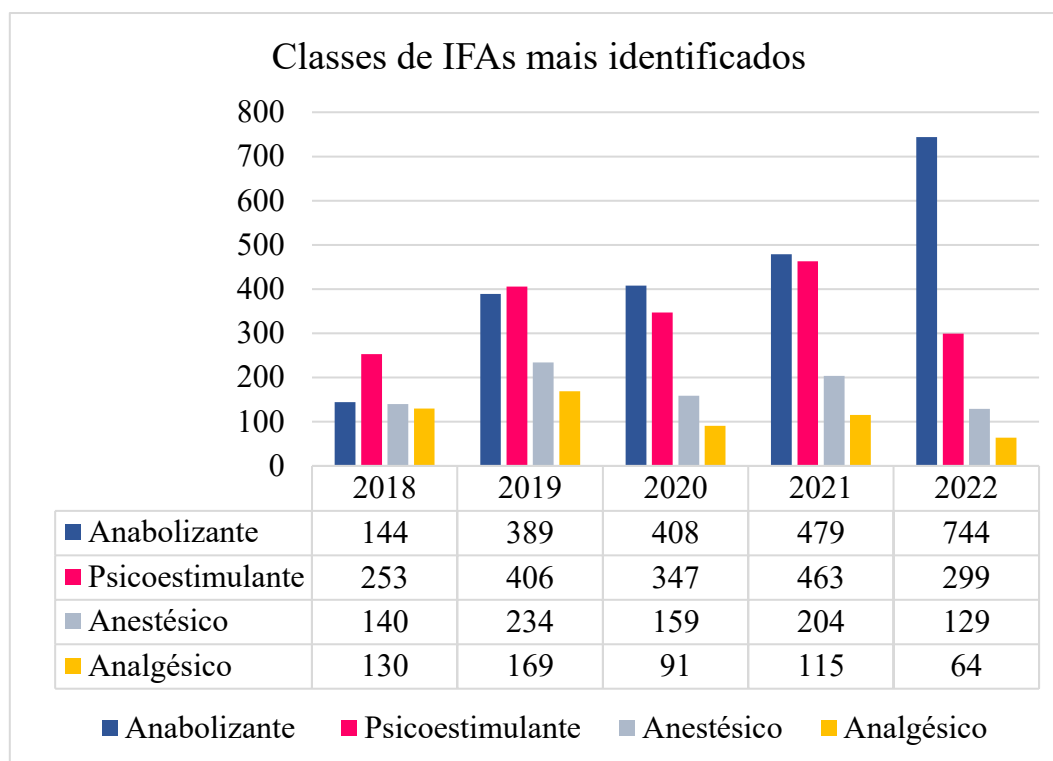


Figura 15. Classes farmacológicas com frequência de análises alta, acima de 8,5% do total apresentadas em quantidade absoluta de IFAs para o período 2018-2022.

Por análise visual dos gráficos das Figura 14 e 15, observa-se que a classe dos anabolizantes foi a que apresentou maior crescimento para o período avaliado, alcançando alta de 55% de IFAs contabilizados no ano de 2022 frente a 2021.

Ademais, o gráfico (Figura 15) apresenta uma tendência significativa de aumento nas identificações de IFAs de todas as classes para o ano de 2021. O aumento de IFAs identificados foi da ordem de 17% para os anabolizantes, 33% para psicoestimulantes, 28% para anestésicos e 26% para os analgésicos. Já os dados de 2022, com exceção dos anabolizantes, indicaram tendência significativa de queda nas identificações de IFAs das demais classes.

Como exemplos de fármacos registrados nessas classes, podemos citar: entre os analgésicos, a dipirona, a morfina e o tramadol; entre os anestésicos, a benzocaína, a cetamina e o propofol, entre os psicoestimulantes, a cafeína, o modafinil e o metilfenidato; por fim, entre os anabolizantes, o acetato de trembolona, a testosterona e a oximetolona.

Em relação ao controle de comercialização, é importante destacar que, para os psicoestimulantes, o único ativo sujeito a controle especial é o metilfenidato, que está listado na categoria A3 das substâncias psicotrópicas sujeitas à notificação de receita. Por

outro lado, as substâncias identificadas pertencentes à classe dos anabolizantes estão listadas na categoria C5, sujeitas à prescrição de controle especial em duas vias. O adendo à lista C5 na Portaria N° 344/1998 amplia o controle das substâncias descritas, incluindo sais, éteres, ésteres e isômeros das substâncias enumeradas, sempre que sua existência for possível. O detalhamento dos adendos da lista de substâncias anabolizantes permite um controle mais amplo e efetivo sobre essa classe (DE MOURA *et al.*, 2023).

Considerando que houve a classificação e contabilização de todos os fármacos de cada resultado de análise, é importante conhecer mais detalhes sobre as classes que apresentam ativos combinados. Destacam-se, nessa situação, os analgésicos e os psicoestimulantes. Conforme evidenciado na Figura 16, os analgésicos são encontrados, basicamente, em três condições distintas: sozinhos, ou seja, sem a presença de outros ativos; combinados com anti-histamínicos; combinados com psicoestimulantes associados ou não a outros fármacos. Cabe destacar que outras combinações como a exclusiva entre analgésicos e relaxantes musculares ou anestésicos foram menos frequentes e por isso não foram incluídas no gráfico de detalhamento.

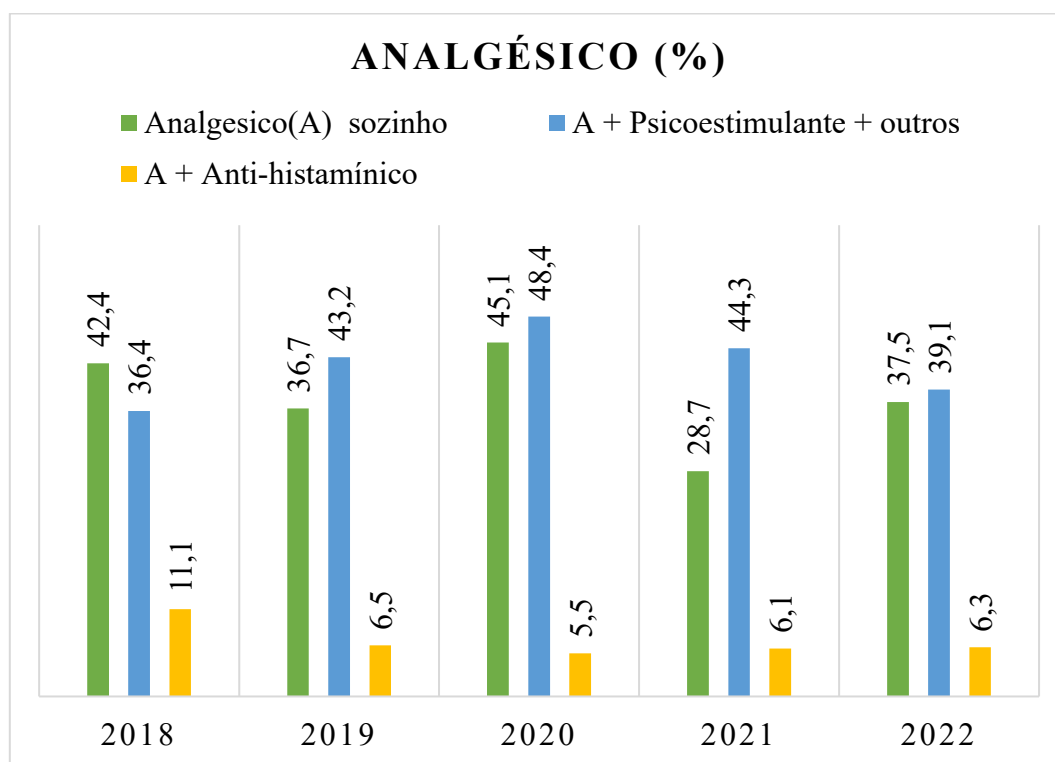


Figura 16. Detalhamento de combinações para analgésicos com IFAs de outras classes em percentual de registros.

Observa-se, ainda, por análise visual do gráfico (Figura 16) que a frequência com que os analgésicos aparecem individualmente é próxima àquela em que eles aparecem associados com psicoestimulantes e outros fármacos. Juntas, essas duas condições representam mais de 70% do total de analgésicos ao longo de todo o período de estudo, alcançando seu valor máximo em 2020, onde representaram 93,5% de todos os analgésicos.

No detalhamento relativo aos psicoestimulantes (Figura 17), é importante ressaltar a cafeína, elemento mais frequente deste grupo. Além disso, que as combinações mais recorrentes dos psicoestimulantes ocorrem com fármacos antiobesidade e anestésicos.

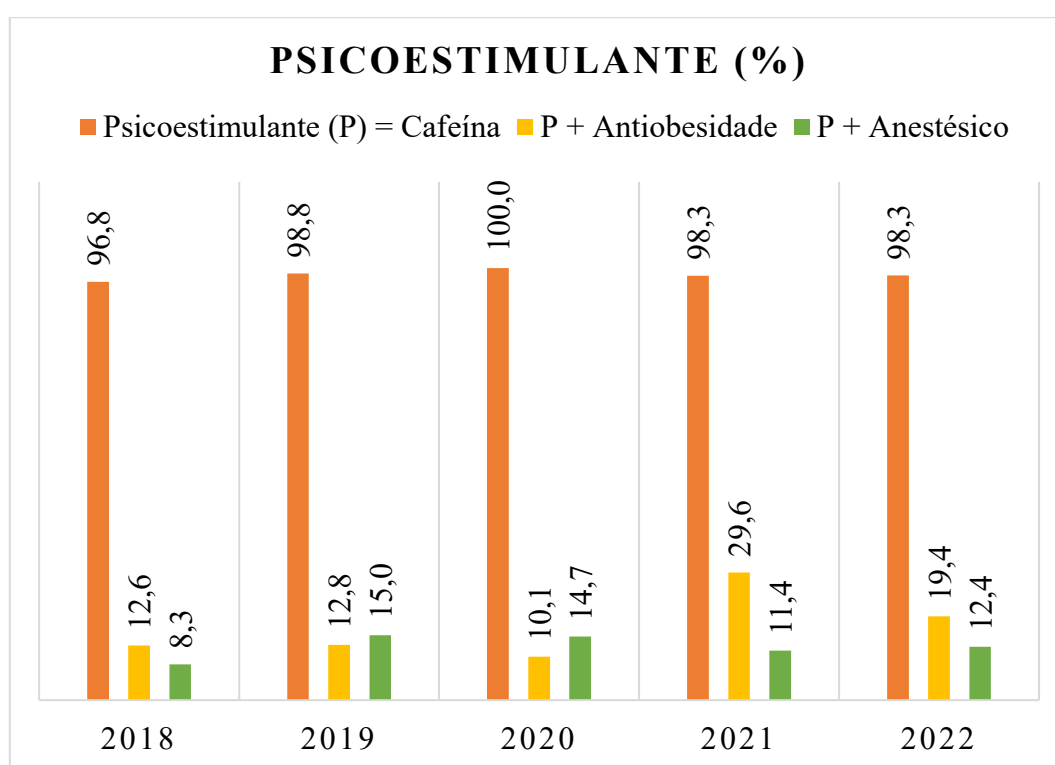


Figura 17. Detalhamento de combinações para psicoestimulantes com IFAs de outras classes e frequência de identificação de cafeína como psicoestimulante, em percentual de registros.

A cafeína é o fármaco psicoestimulante encontrado em mais de 96% dos resultados de análise para o período estudado. Foi observada a associação dessa substância com IFAs antiobesidade ou anestésico, por exemplo, o clobenzorex ou a tetracaína.

É importante destacar que a cafeína está presente na composição de vários medicamentos de livre comercialização (ANVISA, 2021C). O uso da cafeína em

produtos voltados para a alimentação de atletas, tendo o objetivo de aumentar a resistência aeróbia em exercícios físicos de longa duração, é regulamentado desde que o produto não seja adicionado de nutrientes e de outros não nutrientes conforme a legislação sobre o assunto (ANVISA, 2010B). Entretanto, embora seu consumo possa parecer inofensivo, algumas ressalvas devem ser tomadas em relação ao risco de consumo em doses excessivas. De acordo com o estudo de caso apresentado por KERRIGAN; LINDSEY (2005), observou-se que a *overdose* de cafeína pode mostrar estreita relação com consumo indevido de suplementos dietéticos, bem como pela utilização de droga de abuso para a qual a cafeína é utilizada como diluente.

Considerando a presença corriqueira da cafeína em amostras apreendidas sob suspeita de tratar-se de drogas de abuso em Minas Gerais observada por BERNARDO *et al.* (2003) e MAGALHÃES *et al.* (2013). Além disso, a constatação destes autores de que nas amostras com ausência da substância proscrita, ela normalmente é substituída por uma combinação de fármacos que simulam as suas propriedades, é possível inferir que as amostras apreendidas como potenciais drogas de abuso que não continham a substância proscrita fazem parte do conjunto de dados dos psicoestimulantes aqui avaliados. Essa situação evidencia a interface da avaliação de amostras de medicamentos apreendidos com algumas amostras apreendidas sob a suspeita de serem drogas de abuso. A questão discutida pode estar relacionada com a elevada frequência de combinações de psicoestimulante com anestésicos bem como de psicoestimulante em associação com analgésicos e fármacos de outras classes (Figura 16 e 17).

Retomando o questionamento levantado na introdução desta pesquisa sobre o impacto da queda da patente do princípio ativo do principal ativo para disfunção erétil em 2010 na configuração dos medicamentos mais enviados para exame pericial. Conforme apresentado por AMES; SOUZA (2012), os medicamentos para disfunção erétil foram os com maior número de apreensões, portanto mais enviados para exame pericial por falsificação para âmbito federal. No presente trabalho constatou-se que sob a perspectiva regional, para o estado de Minas Gerais a classe de medicamentos com maior frequência de amostras encaminhadas para análise entre 2018 e 2022 foi a dos anabolizantes. E como pode ser observado no gráfico (Figura 18), a frequência para os anabolizantes é bastante superior à dos medicamentos classificados como urológicos destinados ao tratamento da disfunção erétil.

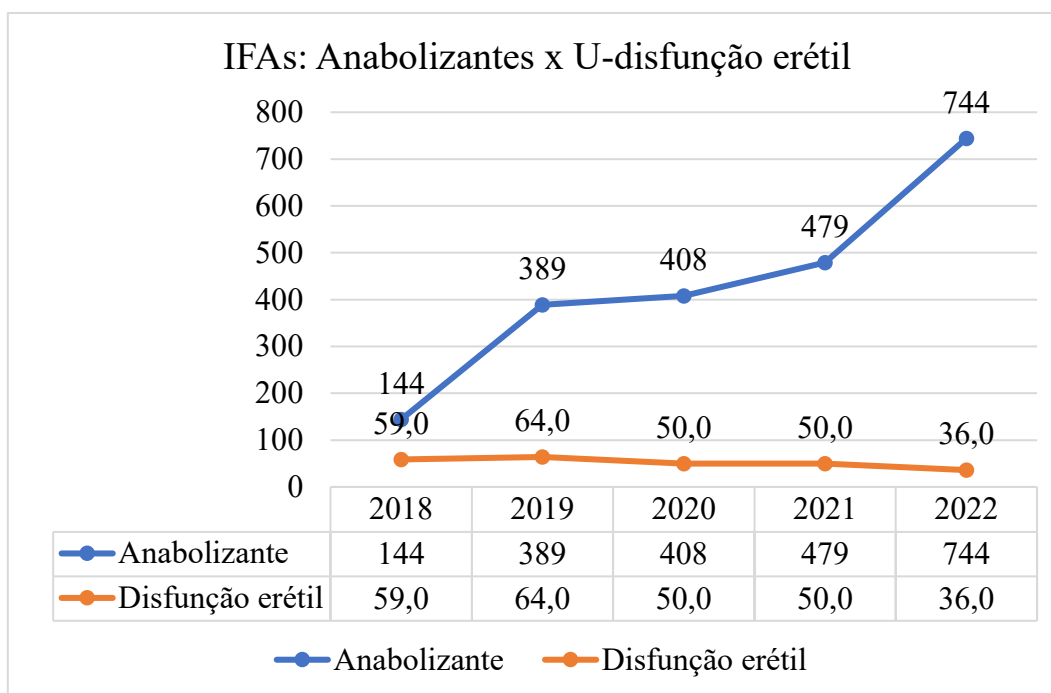


Figura 18. Comparação entre quantidade absoluta de IFAs anabolizantes e urológicos-tratamento da disfunção erétil identificados no período 2018-2022.

Considerando que os anabolizantes são os medicamentos mais analisados no estado de Minas Gerais, é interessante conhecer os IFAs que compõem essa classe. Como citado anteriormente, a legislação prevê que o controle das substâncias anabolizantes inclua seus respectivos sais, éteres, ésteres e isômeros sempre que seja possível a sua existência.

De maneira alinhada ao estabelecido pela legislação, as substâncias anabolizantes encontradas para o período entre 2018 e 2022 foram agrupadas e contabilizadas. A formação dos grupos fundamentou-se na reunião das substâncias com mesmo esqueleto químico, ou seja, na estrutura molecular básica comum as substâncias. Por exemplo, o grupo da nandrolona reuniu além dela o decanoato de nandrolona e o fempropionato de nandrolona. Sob o mesmo critério, o grupo da testosterona reuniu 14 substâncias, o da trembolona reuniu 4, o da drostanolona reuniu 3 e o da boldenona reuniu 2 substâncias. Os esqueletos químicos dos precursores que baseiam os grupos mais frequentes são apresentados na Figura 19.

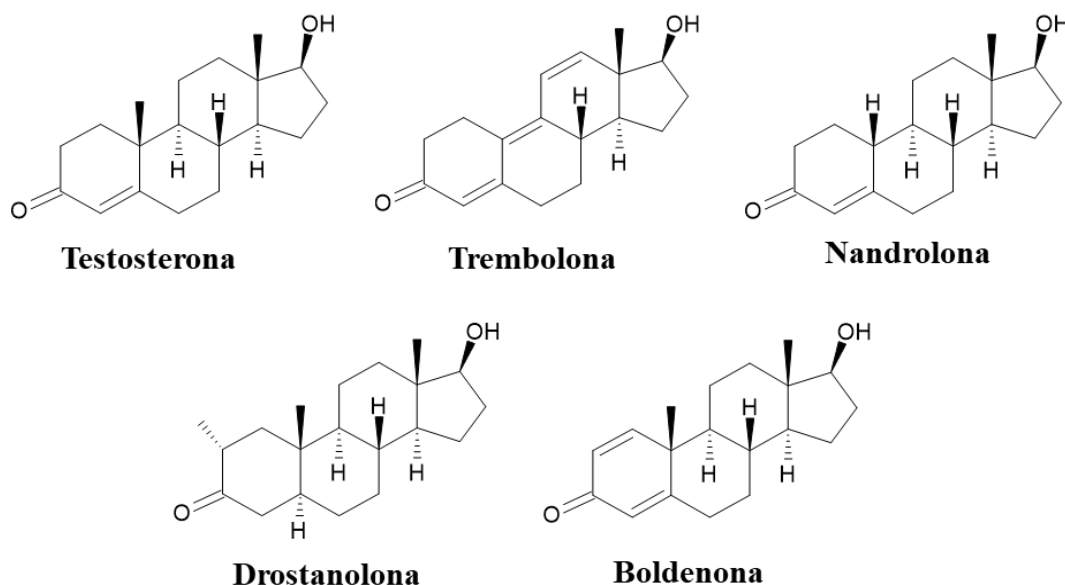


Figura 19. Estrutura química das substâncias de referência no agrupamento de anabolizantes.

Os grupos mais frequentes de anabolizantes encontrados no levantamento são evidenciados na Tabela 2. O grupo da testosterona aparece em quase metade (46,9%) de todas as amostras, sendo seguido do estanozolol (12%), do grupo da trembolona (11,2%) e do grupo da nandrolona (9,1%). Juntos, esses quatro grupos reúnem aproximadamente 80% das substâncias identificadas. É também interessante destacar que o conjunto de grupos presentes (Tabela 2) cobrem 107,3% das amostras, portanto, a maior parte delas possui ativos de um mesmo grupo.

Tabela 2. Frequência percentual de IFAs anabolizantes por grupo de esqueleto de químico, para o período 2018-2022, total de 2164 contabilizados.

| Grupo de ativo | % | Grupo de ativo | % | Grupo de ativo | % |
|-----------------------|----------|-----------------------|----------|-----------------------|----------|
| Testosterona | 46,9 | Metandienona | 6,6 | Oxandrolona | 3,8 |
| Estanozolol | 12,0 | Drostanolona | 6,5 | Mesterolona | 1,8 |
| Trembolona | 11,2 | Boldenona | 4,9 | Prasterona (DHEA) | 0,6 |
| Nandrolona | 9,1 | Oximetolona | 3,1 | Metenolona | 0,9 |

Além do levantamento e classificação dos medicamentos, também foram contabilizadas as amostras de suplementos alimentares analisadas no período de 2018 a 2022. Foram classificados como suplementos dietéticos as amostras que apresentaram em

sua composição aminoácidos e seus precursores e/ou carboidratos. A quantidade de amostras de suplementos alimentares analisados e aquelas que apresentaram adição de ativo farmacêutico, como por exemplo cafeína são mostrados na Tabela 3 .

Tabela 3. Suplementos dietéticos puros e associados a fármacos, quantidade absoluta contabilizada no período 2018-2022.

| | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 |
|------------------------|------|------|------|------|------|
| suplemento apenas | 24 | 73 | 30 | 31 | 44 |
| suplemento com fármaco | 0 | 12 | 8 | 10 | 11 |
| suplemento total | 24 | 85 | 38 | 41 | 55 |

Tendo em vista os objetivos deste trabalho, não foi considerada relevante a variação da quantidade de análises de suplementos alimentares.

4.3 Conclusão do capítulo

Para o estado de Minas Gerais, a classe de medicamentos com maior frequência de amostras encaminhadas para análise pericial foi a dos anabolizantes. No ano de 2022, ela representou cerca de 50% do total de IFAs identificados nas análises de medicamentos pelo IC, sendo a testosterona e seus derivados o grupo mais relevante.

Como discutido o crescimento de demanda por análises para medicamentos de “estilo de vida” como antiobesidade em 2021 e anabolizante em 2022, pode ter relação com as restrições impostas pelo estado de pandemia de *covid-19*. Também foi muito significativa a demanda por análise de psicoestimulantes que guarda interface entre a análise de medicamentos e a de drogas de abuso, principalmente cocaína.

O conhecimento sobre as classes de medicamentos mais periciados pode ser utilizado no delineamento de políticas públicas de saúde e segurança. Essas informações podem ser usadas na otimização do planejamento e gestão do laboratório da STFQL. Além disso, podem subsidiar campanhas educativas para a população a respeito do consumo de medicamentos controlados, em especial de anabolizantes.

De modo geral, foi notada a necessidade de estudos complementares que avaliem a quantidade absoluta de medicamentos apreendidos por classe no estado, pois esses dados podem ser associados ao presente estudo como forma de fomentar políticas públicas nas áreas da saúde e segurança.

5 ANÁLISE DE ROTULAGEM DE MEDICAMENTOS ANABOLIZANTES APREENDIDOS

Neste capítulo, será apresentada uma descrição detalhada sobre a avaliação dos rótulos de 265 amostras de anabolizantes apreendidos pela PC-MG. Essas amostras ingressaram na rotina de análises da STFQ entre os meses de julho e novembro de 2020.

Entre as informações mais importantes para a avaliação da autenticidade de um medicamento, encontra-se o seu número de registro no Ministério da Saúde. Segundo o artigo 12 da Lei N° 6.360/1976, nenhum medicamento, inclusive os importados, pode ser industrializado, exposto à venda ou entregue ao consumo no país antes de ser registrado no Ministério da Saúde. O número de registro é único para cada apresentação de medicamento, o qual possui 13 dígitos e pode ser utilizado para consulta em seção interna ao site da ANVISA disponível em <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>. Ademais, a RDC N° 71/2009 estabelece regras de rotulagem de medicamentos, determinando que esse número de registro deve constar na embalagem secundária do medicamento ou seja nas caixas, também denominadas cartuchos (BRASIL, 1976; ANVISA, 2009B).

A avaliação da rotulagem e da embalagem são apontadas pela OPAS como o passo mais simples no reconhecimento de um medicamento falsificado (OPAS, 2005). As principais informações obtidas neste procedimento abrangem as condições do rótulo e da embalagem, informações de identificação básica e de segurança ao consumidor, forma farmacêutica, denominação comum brasileira e IFA declarado. Cabe destacar que as amostras avaliadas neste estudo correspondem a 65% das análises de anabolizantes realizadas pelo laboratório no ano de 2020.

5.1 Materiais e métodos

Os medicamentos enviados ao laboratório da STFQL foram submetidos ao protocolo de amostragem descrito no capítulo anterior. Separados por classes, esses medicamentos continuaram respeitando a individualidade da apreensão que representam.

A coleta de dados de rotulagem foi realizada na sequência do preparo de cada amostra. Os medicamentos suspeitos de serem anabolizantes foram também agrupados por formulação farmacêutica e fotografados.

A escolha dos dados a serem coletados dos rótulos, bem como sua análise, foi realizada de acordo com o estabelecido pela RDC N° 71/ 2009 e pela Lei N° 6.360/1976 (ANVISA, 2009B; BRASIL, 1976). Foram coletadas as seguintes (quinze) informações: a presença da embalagem secundária; a integridade da embalagem primária, do rótulo e a inteligibilidade das informações desses; a presença de logotipo ou nome do fabricante; o nome comercial do produto; a concentração de cada IFA presente; a via de administração; a disponibilização de contato de Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC); a indicação de responsável técnico; a designação de cuidados de conservação; a presença de lote, data de validade e forma farmacêutica do medicamento e, por fim, a constatação da indicação do IFA. Foi ainda investigada a presença de outras informações de interesse, como a indicação de medicamento de uso veterinário ou pediátrico, a mistura de medicamentos em uma mesma embalagem ou evidência visual de condição imprópria para consumo como presença de fases em preparação oleosa.

Por fim, as informações declaradas nos rótulos de cada medicamento referentes à indicação dos seus IFAs foram confrontadas aos resultados das análises químicas realizadas pelo corpo técnico da STFQL. Os dados coletados foram inseridos e tratados no programa Microsoft Excel[®], a partir do qual foram construídos gráficos que serão mostrados a seguir.

5.2 Resultados e discussão do capítulo

Alguns medicamentos apreendidos foram encaminhados para o laboratório em embalagens de coleta, como as mostradas na Figura 20, impossibilitando apurar as informações da sua embalagem original. A ausência dessas embalagens pode estar relacionada a motivos diversos, como o descarte por parte do consumidor, a apreensão ter ocorrido no momento do uso do medicamento, descarte na amostragem, entre outros. Medicamentos nessa situação foram identificados e agrupados como amostras para as quais “não se aplica” a avaliação dos dados de rotulagem.



Figura 20. Amostras de anabolizantes apreendidos enviadas ao laboratório em embalagem de coleta.

As amostras do grupo “não se aplica” fazem parte dos gráficos das Figura 21, 23, 26 e 28. Em todas as avaliações elas conservam a frequência de 2,3% do total de amostras avaliadas. Para os demais anabolizantes, foi verificada a presença das embalagens secundárias, a condição de integridade da embalagem primária e se as informações dos rótulos eram legíveis. A partir dos dados coletados, foi construído o gráfico da Figura 21, contendo informações sobre a condição da embalagem e do rótulo dos anabolizantes analisados.

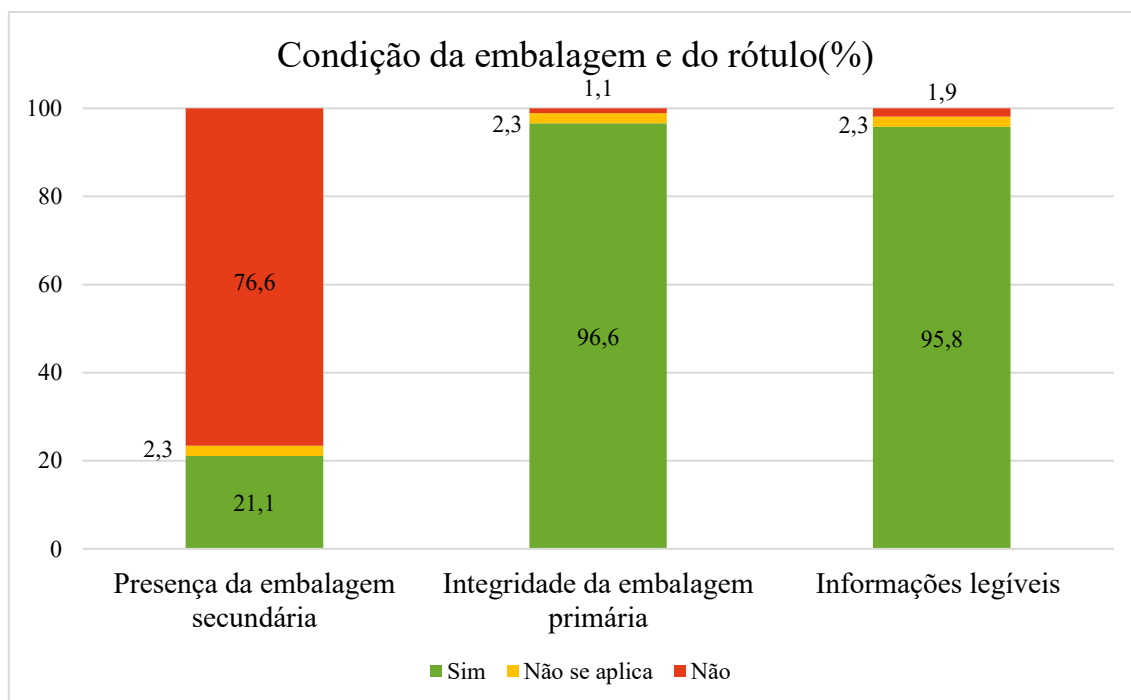


Figura 21. Avaliação da presença, integridade e inteligibilidade das informações de embalagens e rótulos de anabolizantes apreendidos.

Pela análise visual do gráfico, tem-se que a maioria dos medicamentos (76,6%) não dispunham de sua embalagem secundária. Cabe destacar que a falta dessa embalagem pode estar relacionada às condições de apreensão do medicamento, como explicado anteriormente. Foram encontrados três tipos de embalagens secundárias, mostrados a seguir na Figura 22.



Figura 22. Indicação de informações em embalagens secundárias de anabolizantes. A) informações completas em língua portuguesa em destaque número de registro do Ministério da Saúde B) informações insuficientes C) informações em língua espanhola.

Foi observado que, dentre os anabolizantes com embalagens secundárias (21,1%) (Figura 21), apenas uma parcela minoritária possuía informações completas em português, incluindo o número de registro no Ministério da Saúde. Os demais

medicamentos com embalagem secundária (Figura 22) apresentavam divergências como informações em outro idioma, sendo mais comum o espanhol, com indicação de registro no Ministério da Saúde do Paraguai. Além disso, havia medicamentos cuja embalagem secundária continha apenas informações mínimas de identificação, como IFA, teor e fabricante, sem qualquer indicação de registro no Ministério da Saúde.

Continuando a explorar as informações presentes no gráfico da Figura 21, temos que a maioria dos medicamentos em estudo apresentaram embalagens primárias íntegras e com informações inteligíveis, correspondendo respectivamente, a 96,6% e a 95,8% do total. Foram consideradas inteligíveis as informações que não precisavam de auxílio de aparato para sua visualização.

A avaliação da presença das informações de identificação básica - nome comercial, concentração dos IFAs, a identificação do fabricante e a via de administração do produto - nas embalagens primárias é apresentada no gráfico da Figura 23.

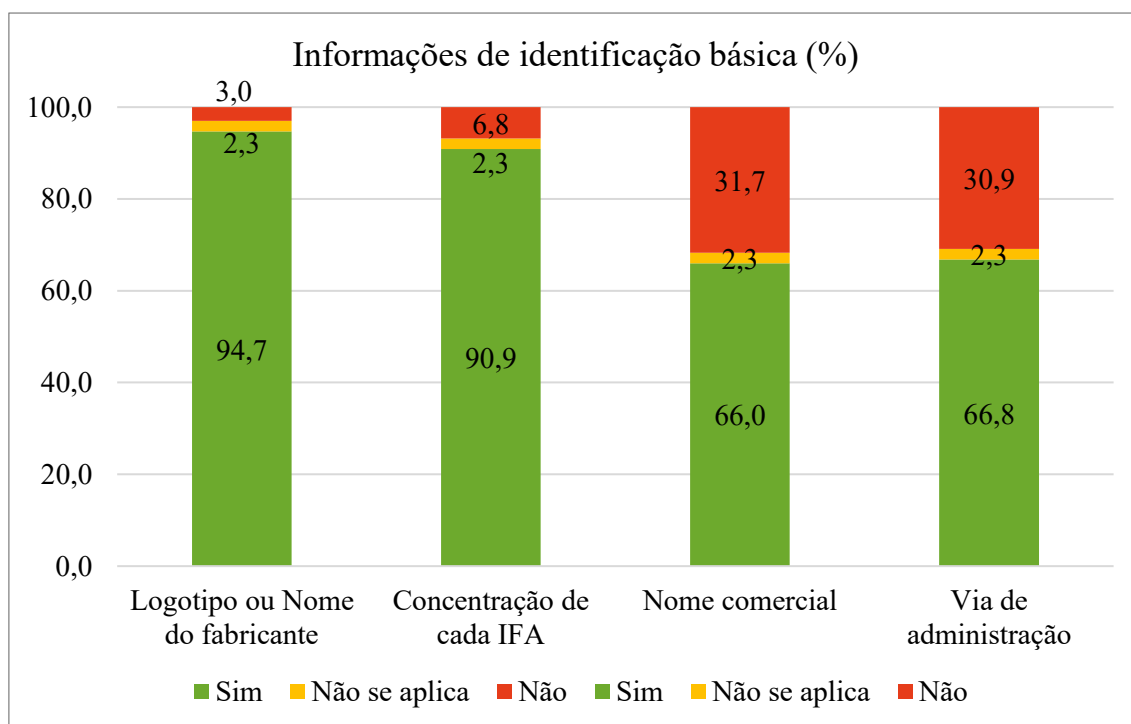


Figura 23. Avaliação da presença de informações de identificação básica: logotipo ou nome do fabricante, concentração dos IFAs, nome comercial e via de administração, nos rótulos de anabolizantes apreendidos.

A identificação do fabricante por meio de seu nome ou logotipo foi a informação mais comumente encontrada nos rótulos de anabolizantes, presente em 94,7% do total.

Ademais, 90,9% dos anabolizantes analisados apresentavam dados sobre a concentração de cada IFA em seus rótulos.

A principal informação de referência do consumidor, durante o consumo e aquisição de um medicamento, é o nome comercial do produto que, de acordo com a RDC N° 71/2009, deve estar disponível nas embalagens primária, secundária e de transporte. O nome comercial do medicamento esteve presente em 66,0% do total. Chama atenção o fato dessa informação, aspecto essencial na aquisição adequada e consumo assertivo de um medicamento, ter mostrado frequência 28,7% menor do que a identificação do fabricante (94,7%), ou ainda 24,9% menor do que a indicação da concentração do IFA (90,9%). Essa situação pode estar relacionada a um possível interesse dos fabricantes desses anabolizantes de tentar assemelhar seus produtos com medicamentos genéricos. Para os medicamentos genéricos é proibida a utilização de nome comercial tanto na embalagem primária como na secundária (RDC N° 71/2009), devendo ser adotada apenas a denominação genérica (ANVISA, 2009B). Logo adotar uma apresentação similar pode ser uma forma de induzir o consumidor ao erro por entender se tratar de um medicamento genérico.

Além disso, a comercialização de medicamentos genéricos no Brasil, que iniciou no ano 2000, é cada vez mais expressiva e indica a boa aceitação pelos consumidores. Os números de desempenho desse grupo de fármacos podem ter motivado o comportamento descrito. De acordo com dados da Associação Brasileira das Indústrias de Medicamentos Genéricos, no ano de 2019, ela respondeu por 38% das vendas em unidades no conjunto do mercado farmacêutico e gerou valor aproximado de 9,8 bilhões de reais (PROGENÉRICOS, 2020).

Outra hipótese para justificar a baixa prevalência do nome comercial do medicamento na sua embalagem deve-se a uma possível produção irregular e artesanal desses, sem conhecimento ou preocupação do fabricante em atender as normas vigentes sobre rotulagem e boas práticas de fabricação. Imagens de algumas amostras que exemplificam as situações citadas acima são mostradas a seguir na Figura 24.



Figura 24. Anabolizantes apreendidos com rótulos com informações incompletas ou incoerentes A) que simula rótulo de medicamento genérico B-E) sem indicação de nome comercial.

Ainda tratando do gráfico da Figura 23, a via de administração foi informada em 66,8% das embalagens primárias. Os anabolizantes de forma líquida – solução ou suspensão – continham indicação de via “injetável” ou “intramuscular”, enquanto os de forma sólida – comprimidos e cápsulas – apresentaram indicação de “uso oral”. É importante destacar que o problema mais relevante relacionado à indicação da via de administração foi identificado em um medicamento específico, o qual trazia informações conflituosas em suas embalagens. A Figura 25 apresenta o referido medicamento.



Figura 25. Embalagens primária e secundária do mesmo medicamento com informações conflituosas de via de administração.

Na imagem acima está destacada a prescrição de uso oral na embalagem primária e de intramuscular na embalagem secundária. Trata-se de um anabolizante líquido, solução de veículo oleoso e, por sua apresentação ser em uma ampola de vidro com tampa característica, leva a presunção de que a via de administração adequada é a apontada na embalagem secundária, via intramuscular.

A divergência entre as informações de via de administração pode levar o consumidor a utilizar o produto de forma inadequada, comprometendo a resposta do paciente, a estabilidade do fármaco no organismo e seu alcance no local de atuação (UETA, 2016).

É importante ressaltar que a administração de anabolizantes por via injetável é bastante comum. Ela requer cuidados especiais de assepsia e higiene, bem como decisões complexas como o uso de dispositivos apropriados – seringa e agulha, volume injetado, técnica de administração e seleção do local (COREN, 2020). Os usuários de anabolizantes que utilizam essa forma farmacêutica, mas não tomam as devidas precauções, estão sujeitos a lesões graves, infecções e até mesmo a ocorrência de necrose tecidual devido à aplicação inadequada. Além disso, o compartilhamento de dispositivos de aplicação pode resultar na transmissão de doenças infecciosas (G1 BA, 2013; RICH *et al.*, 1999).

Outros aspectos avaliados neste estudo referem-se aos dados do rótulo que fornecem informações de segurança ao consumidor, como a indicação do contato do Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC), o responsável técnico, os cuidados de conservação, o número de lote e a data de validade, conforme mostrado na Figura 26. Essas informações devem estar obrigatoriamente contidas nas embalagens, pois podem ajudar o consumidor a concluir sobre a procedência do medicamento, bem como indicar a segurança do seu consumo.

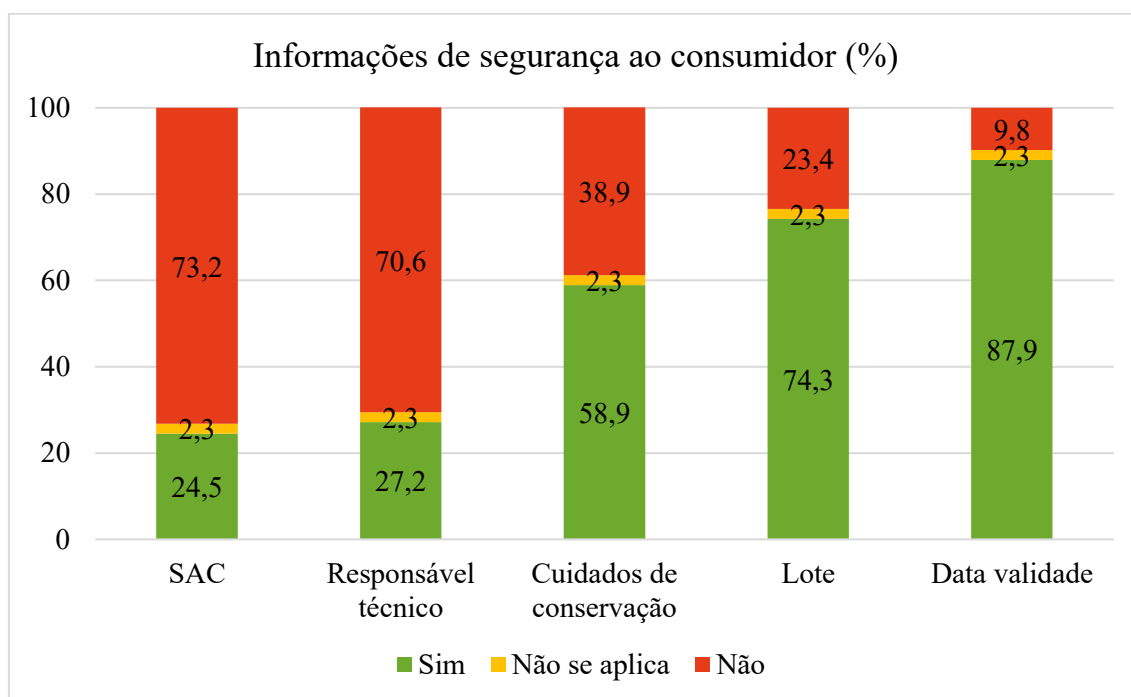


Figura 26. Disponibilização de informações de segurança ao consumidor nas embalagens de anabolizantes apreendidos.

A informação de segurança menos presente nas embalagens foi o contato de SAC, disponibilizado em apenas 24,5% do total. Ressalta-se que os medicamentos de uso humano com registro no Brasil estão submetidos a um sistema de farmacovigilância que conecta as cadeias de vigilância sanitária, produção e consumo. Nesse sistema o SAC é o ponto de conexão do consumidor com a cadeia produtiva. A instituição desse serviço atende exigência da RDC N.º 4/2009 a todos os detentores de registro de medicamento no país (ANVISA, 2009C). Por intermédio desse dispositivo pode-se realizar a correta orientação dos pacientes sobre características e uso do medicamento, além de coletar dados de suspeitas de reações adversas de maneira a ampliar a segurança dos pacientes (MÜLLER, 2021). A ausência de contato relativo ao SAC impossibilita o consumidor de participar do sistema de farmacovigilância, o que prejudica a detecção, avaliação,

compreensão e prevenção de efeitos adversos ou outros problemas relacionados ao consumo do medicamento (ANVISA, 2009C).

A indicação de responsável técnico nas embalagens também foi pouco frequente e contemplou apenas 27,2% do total. Segundo a resolução N ° 621 do Conselho Federal de Farmácia, o responsável técnico da produção de um medicamento assegura o atendimento às boas práticas de fabricação, a rastreabilidade dos lotes de um produto, além de garantir que a rotulagem atenda às regulamentações sanitárias. A ausência dessa informação retira preciosa referência de segurança ao consumidor e corrobora a indicação de produto de qualidade inferior que não atende as exigências mínimas de qualidade (CFF, 2016).

A baixa frequência da indicação de responsável técnico nos rótulos, avaliada de maneira conjunta com a baixa indicação de contato de SAC, confirma a incidência de características de produtos de qualidade inferior originados de produção ilegítima ou artesanal. Essa hipótese foi suscitada anteriormente frente à avaliação das informações básicas de segurança.

Os cuidados de conservação estiveram presentes em 58,9% das embalagens. De forma geral, os textos das recomendações restringiam-se a manutenção de temperatura ambiente e proteção de luminosidade. Não foi verificada nesta pesquisa a adequação das recomendações descritas nos cuidados de conservação das embalagens.

As informações de lote e data de validade foram disponibilizadas, respectivamente, em 74,3% e 87,9% do total de avaliações Figura 26. A identificação do lote é fundamental no controle sobre a movimentação de medicamentos do fabricante até o consumidor, como previsto no Sistema Nacional de Controle de Medicamentos. Ele é uma ferramenta de rastreabilidade capaz de relacionar ocorrências de efeitos adversos com defeitos na fabricação e possibilita ao responsável técnico orientar o recolhimento dos medicamentos afetados (BRASIL, 2016; ANVISA, 2001; CFF, 2016). Por sua vez, a data de validade é a indicação do período em que o produto se mantém dentro das especificações estabelecidas e pode ser consumido com segurança. Esse dado é determinado pela indústria a partir de testes de estabilidade (BRASIL, 2016; ANVISA, 2001). A não disponibilização dessas informações, exigidas pela RDC N° 71/2009, por parte significativa das embalagens avaliadas, corrobora a constatação de que parte desses produtos é de baixíssima segurança para o consumo.

Além das informações de segurança abordadas neste estudo e já mencionadas anteriormente, também foi observada a presença de outros dispositivos de segurança

acrescidos às embalagens, tais como selos e códigos de resposta rápida (do inglês, *Quick Response*, QR Code), os quais são evidenciados na Figura 27. Esses dispositivos normalmente são usados com o objetivo de facilitar o acesso à demais dados por meio da internet. Entretanto, todos os códigos de resposta rápida presentes nas embalagens analisadas, foram lidos por aplicativo de *smartphone* (Apple, com sistema operacional IOS, através da câmera do dispositivo) e em nenhum dos casos resultou no encaminhamento a páginas na internet. Logo, esses dispositivos, que deveriam funcionar como mecanismos extras de segurança, podem ter sido incluídos nos rótulos dos medicamentos apenas como uma tentativa de enganar o consumidor, fazendo-o acreditar que se trata de um produto seguro de qualidade e legal.



Figura 27. Embalagens primárias e secundárias de anabolizantes apreendidos com dispositivo de segurança selo ou *QR-Code*.

Dando prosseguimento ao reconhecimento do perfil dos anabolizantes apreendidos, outro aspecto analisado foi a forma farmacêutica das amostras. A análise dos anabolizantes de acordo com sua forma farmacêutica foi realizada considerando o

estado físico de sua preparação, a sua via de administração e o IFA declarado. Oportunamente as informações obtidas poderão contribuir no planejamento das análises químicas da STFQL que estão entre os objetivos deste trabalho.

A forma farmacêutica mais comum foi a de solução injetável (Figura 28) correspondendo a 77,7% do total de anabolizantes avaliados. Em contraste, temos as formas injetáveis de pó – acompanhado ou não de solvente – que somadas representaram somente 1,2% das amostras, que corresponde a substância somatotropina ou hormônio do crescimento.

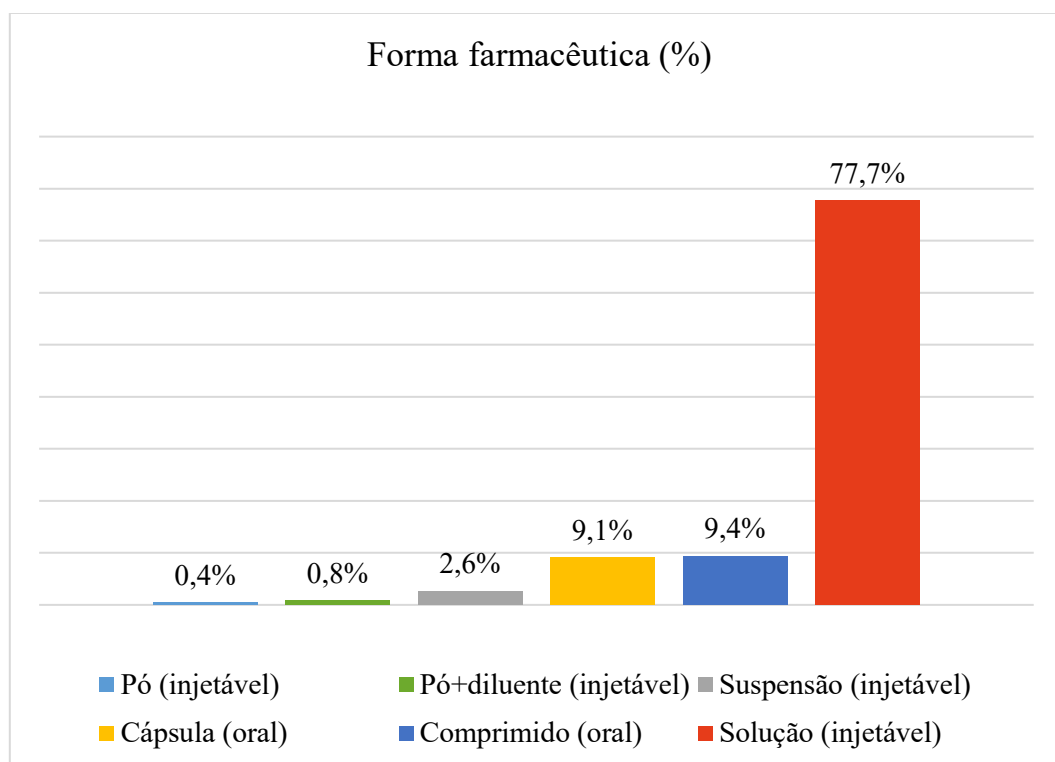


Figura 28. Frequência percentual de forma farmacêutica dos anabolizantes apreendidos, para o conjunto das 265 amostras.

Somados os anabolizantes injetáveis em suas formulações – suspensão e solução – alcançam 80,3% do total. A alta incidência de anabolizantes nessas formas pode ser relacionada ao fato de que a testosterona, molécula precursora que serviu de modelo à síntese dos demais EAA, ser inativada no metabolismo de primeira passagem como explicado na introdução (GEORGE, 1996). Assim, a mesma condição é presumível para os demais esteroides sintéticos derivados da testosterona.

Todos os anabolizantes cujo estado físico de preparação foi o de solução utilizavam óleo como solvente e possuíam indicação de aplicação por via intramuscular.

As características descritas revelam que esses medicamentos foram formulados para apresentar um início de efeito lento e atuação duradoura de seu fármaco no organismo (ALLEN JR; POPOVICH; ANSEL, 2013). Já as formulações no estado de suspensão possuíam solvente aquoso, o que torna a absorção mais rápida. Para ambas as formulações houve casos de rótulo acompanhado do termo *depot*, usado para sinalizar formulações de depósito, cuja finalidade foi apresentada na introdução (ALLEN JR; POPOVICH; ANSEL, 2013).

Cabe destacar que todos os anabolizantes com forma farmacêutica como suspensão de uso humano tinham o estanozolol como IFA. Esse fármaco também esteve presente em outras formas farmacêuticas, como nas de uso oral – cápsula e comprimido – e nas formas injetáveis – solução e suspensão.

As formas de uso oral (comprimido e cápsula) apresentaram ocorrência aproximadamente iguais com 9,1 e 9,4% e, somadas, elas totalizaram 18,5% das amostras. Os fármacos declarados nessas amostras foram: estanozolol, mesterolona, metandienona, oxandrolona e oximetolona.

A presença dos fármacos declarados nas amostras é o ponto crucial no reconhecimento do risco que um medicamento de baixa qualidade ou falsificado pode causar à saúde do consumidor. A OMS descreve que para determinar este impacto é importante realizar levantamentos por tipo de produto, distribuição geográfica e o nível do IFA (OMS, 2018A).

A legislação brasileira exige que o IFA seja indicado em todas as embalagens de um medicamento e, também, descreve a forma correta de apresentação dessa informação. A RDC N° 71/2009, que aborda esse assunto, estabelece que cada IFA presente em um medicamento, incluindo os genéricos, deve ter sua indicação de acordo com a Denominação Comum Brasileira (DCB) nas embalagens primária, secundária e de transporte. A inclusão dos excipientes ou insumos inertes é facultativa.

Com o objetivo de detalhar a presença dos fármacos declarados foi realizada a comparação da indicação do rótulo com a identificação de IFAs desses medicamentos pela STFQL. Cabe destacar que os resultados de análises químicas utilizados na correlação foram qualitativos. Os equipamentos e respectivos métodos empregados nessas análises químicas são descritos em detalhes no APÊNDICE A. Além disso, é importante ressaltar que não foi feita a avaliação da exatidão da grafia dos nomes dos IFAs presentes nas embalagens com a DCB.

Os dados apurados foram reunidos em sete grupos de correlações, como apresentado no gráfico da Figura 29. O grupo mais frequente representa a situação em que a substância declarada no rótulo corresponde à presente no anabolizante, totalizando 41,9%. Sobre os grupos menos frequentes, “Não se aplica” e “Sem Exame”, é importante esclarecer dois pontos. O primeiro grupo reúne todas as amostras que por terem sido encaminhadas ao laboratório em embalagens de coleta, não foi possível detectar se a embalagem original do medicamento apreendido informava o nome do IFA do anabolizante. Já o segundo grupo refere-se às amostras de IFAs que o laboratório não dispõe de exame, que eram exclusivamente de somatotropina. Esses grupos representam respectivamente 2,3 e 1,9% da totalidade. Algumas amostras fizeram parte de dois grupos, sendo eles o sem declaração na embalagem e o de IFA ausente.

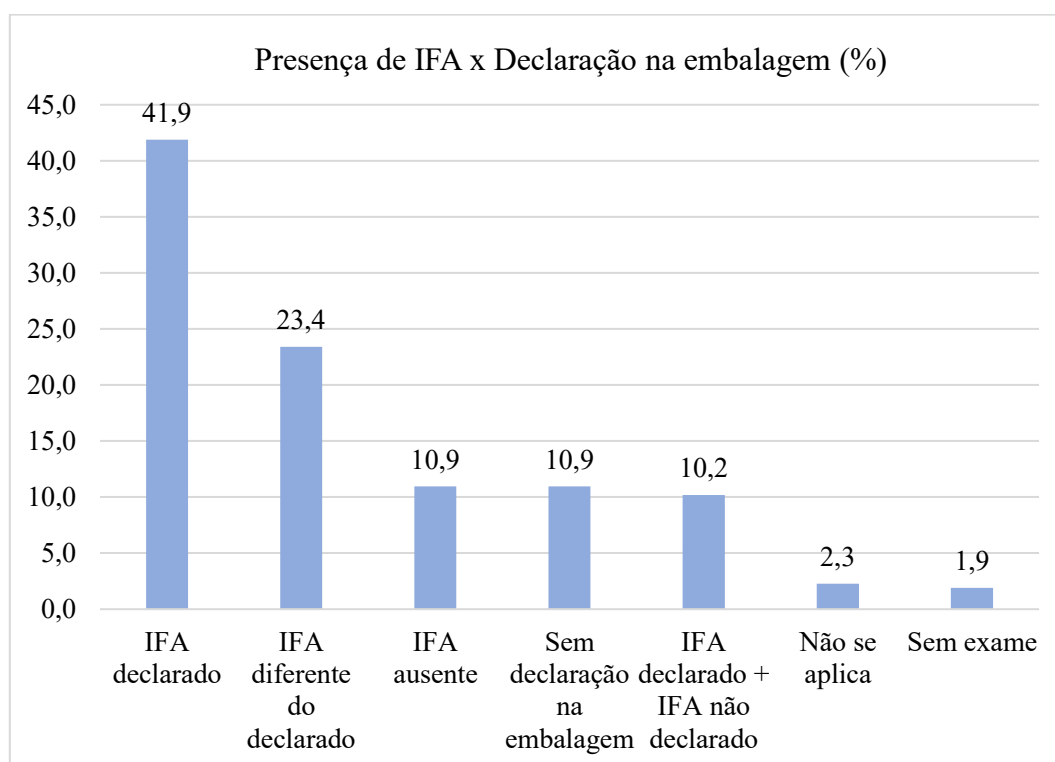


Figura 29. Grupos de correlação de IFA, declaração na embalagem frente ao encontrado nas análises químicas. Fonte: adaptado para língua portuguesa *DE MOURA et al., 2023*

Anabolizantes detectados apenas com IFAs diferentes daqueles declarados em seu rótulo foram o segundo grupo mais frequente, o que correspondeu a 23,4% do total. É preciso esclarecer que, em todas as amostras desse grupo, foi detectado algum fármaco EAA, mas que este era diferente ao declarado no rótulo do produto. Outro dado relevante é a divergência entre o número de substâncias declaradas no rótulo com o número de

substâncias encontradas nas análises químicas. Essa situação ocorreu para amostras dos seguintes grupos: com IFA diferente do declarado no rótulo; sem declaração no rótulo; com IFA declarado rótulo, mas acrescido de outro não declarado. Para ilustrar a situação podem ser descritos dois exemplos: o medicamento que declarava como IFA decanoato de nandrolona e nas análises químicas revelou a presença de três ésteres de testosterona (propionato, enantato e decanoato); medicamento com declaração no rótulo da presença de cipionato de testosterona, enantato de testosterona e propionato de testosterona, entretanto, as análises químicas concluíram pela presença apenas de testosterona.

Situação similar aconteceu para os anabolizantes que possuíam o IFA declarado na embalagem, porém eles estavam associados a outros ativos não declarados. Esse grupo foi o quinto mais frequente e representou 10,2% dos anabolizantes avaliados.

Os grupos “IFA não declarado” e “IFA declarado + IFA não declarado” podem ser avaliados em conjunto, pois ambos contêm fármacos diferentes dos indicados em suas embalagens, totalizando 33,6% do total. Além de causar prejuízo ao consumidor, uma vez que este adquire um produto diferente do desejado, esses casos podem ter efeitos ainda mais graves, pois a saúde do paciente é exposta a prováveis efeitos adversos e interações medicamentosas desconhecidas.

Com frequência incipiente, os IFAs EAA foram associados a medicamentos de outras classes como as vitaminas. Ressalta-se que a troca de IFA ou associação com outra substância EAA tem impacto direto na absorção e eliminação desses anabolizantes, pois eles possuem meias-vidas de absorção e eliminação bastante variadas (KICMAN; GOWER, 2003).

Empatados como terceiro grupo mais frequente foram o de medicamentos que não apresentaram o IFA na análise química e o dos anabolizantes sem declaração de ativo na embalagem, eles reuniram 10,9% do total de amostras cada. Os medicamentos que não apresentaram o IFA na análise química, assim como anteriormente descrito, esse conjunto de medicamentos lesa o consumidor que os adquire. Para além disso, temos que a utilização deles para fins terapêuticos não traria o benefício necessário ao paciente podendo levar ao agravamento do problema de saúde. Eles foram seguidos dos medicamentos que não continham declaração ou com declaração insuficiente de IFA na embalagem. Algumas amostras representativas desse grupo podem ser vistas na Figura 30.



Figura 30. Embalagens de anabolizantes sem declaração adequada de ativo.

Observa-se pela Figura 30 que alguns medicamentos são identificados apenas como propionato ou enantato, o que torna inconclusivo a identificação do IFA presente. A situação pode estar relacionada à cultura de utilização de substância derivadas da testosterona, o que de qualquer forma, não atende ao solicitado pela legislação brasileira.

Os medicamentos sem indicação de IFA, além de oferecer riscos à saúde relacionados a efeitos adversos, continham embalagens com qualidade abaixo do esperado. Alguns deles levam à conjectura de que foram elaborados com ausência de atendimento às boas práticas de fabricação.

Portanto, sob o aspecto da presença do princípio ativo e conformidade de sua declaração na embalagem pode-se concluir que 55,4% dos anabolizantes avaliados apresentavam-se inadequados. Essa alta taxa de falsificação foi obtida pela realização apenas de análises qualitativas. Estudos adicionais poderiam ser realizados para verificar outros aspectos da qualidade, por exemplo, quantificação e controle microbiológico. Na pesquisa de NEVES; CALDAS (2017B) com amostras apreendidas no Brasil, a

consideração de informações quantitativas foi decisiva para o aumento de 12,3% de amostras correspondentes a produtos de baixa qualidade.

Ademais, também foram apreciadas características visuais que poderiam auxiliar na compreensão da qualidade, da origem ou do contexto de utilização desses anabolizantes. Entre as amostras com problemas de qualidade duas são ilustradas na Figura 31. Uma delas apresentou aparência característica de problemas no estado físico da preparação, com a presença de cristais no fundo do líquido, enquanto a outra mostrou duas fases, inclusive com cores diferentes.

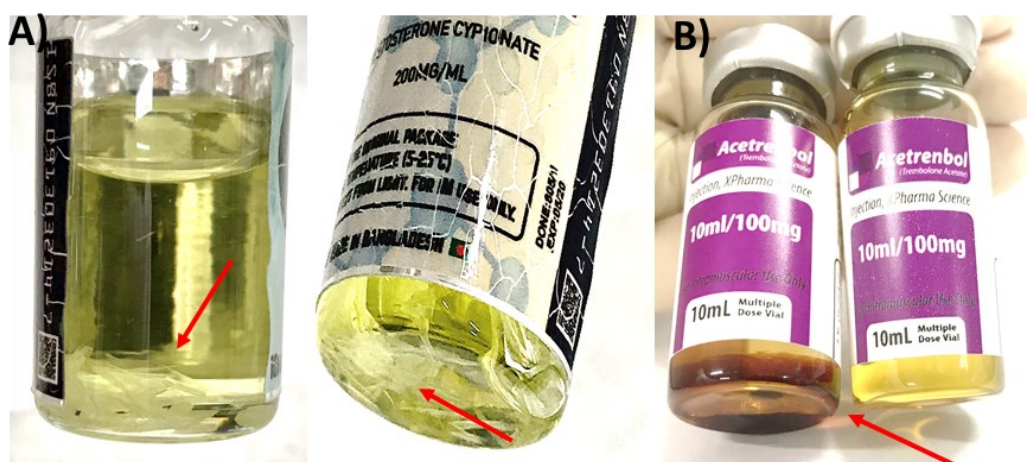


Figura 31. Amostras com problemas de qualidade. A) presença de cristais em corpo de fundo. B) presença de fase avermelhada incompatível com frasco de referência.

Além dos anabolizantes impróprios para uso, chamaram atenção uma pequena fração de amostras com indicação de uso pediátrico, 0,38% e uma fração mais representativa com indicação de uso veterinário, 1,89%.

Como reflexo do contexto de utilização desses anabolizantes, tem-se que em apenas um caso uma embalagem primária apresentou mistura de vários comprimidos que aparentavam ser de diferentes medicamentos. Porém, normalmente ocorre a apreensão de embalagens de anabolizantes junto a embalagens de medicamentos de outras classes, como os antiobesidade, as vitaminas e os anestésico.

5.3 Conclusão do capítulo

De modo geral, a rotulagem dos anabolizantes avaliados atendeu parcialmente os requisitos estabelecidos pela RDC N° 71/2009. A falta de informações de segurança ao consumidor foi o problema mais frequente detectado, dado ausente em até 73,2% das embalagens. Por outro lado, a não conformidade do IFA com o conteúdo do medicamento foi o problema mais grave, atingindo 55,4% dos anabolizantes avaliados.

Os problemas apresentados são um forte indicativo de que a maioria desses anabolizantes está abaixo da qualidade mínima exigida pela legislação brasileira para utilização. Como anteriormente discutido, esses medicamentos lesam financeiramente o consumidor e expõe a risco a saúde do paciente por prováveis efeitos adversos, interações medicamentosas desconhecidas e agravamento do quadro clínico.

Oportunamente, o perfil das amostras aqui determinado pode ser utilizado no planejamento de ajustes nos métodos analíticos do laboratório da STFQL e no teste de técnica de análise alternativa.

6 ANÁLISE QUÍMICA DE MEDICAMENTOS ANABOLIZANTES E FITOTERÁPICOS ANTI obesidade POR WT-MS

A apreensão de medicamentos anabolizantes e antiobesidade tem aumentado nos últimos anos em MG, o que impacta diretamente nas análises realizadas pela STFQL, conforme exposto anteriormente nas Figura 14 e 15 do capítulo 4. Dessa forma, técnicas e métodos de análise de fácil aplicação, baixo custo, boa sensibilidade e que favoreçam a frequência analítica podem favorecer a dinâmica de atividades do laboratório forense em questão.

Com o objetivo de avaliar a aplicabilidade da técnica de WT-MS na identificação de IFAs anabolizantes e a adulteração de medicamentos fitoterápicos antiobesidade através da adição de substâncias químicas, foram conduzidos testes utilizando diferentes métodos de amostragem. Também foi realizada a análise da presença dos adulterantes bisacodil, fluoxetina e sibutramina nos fitoterápicos antiobesidade. Paralelamente, foram realizados testes pela técnica ESI-MS para verificação dos resultados.

6.1 Materiais e métodos

6.1.1 Apresentação das amostras

Foram analisadas 95 amostras de anabolizantes, sendo 4 delas na forma de cápsula, 6 na forma de comprimido e 85 na forma de óleo e suspensão aquosa. Essas amostras representam uma parte das que foram coletadas para análise de rotulagem mencionada no capítulo 4. Também foram selecionadas 35 amostras de fitoterápicos vendidos como medicamentos antiobesidade, sendo 6 oriundas de apreensões da PC-MG e 29 recebidas de doação. As amostras recebidas de doação foram compartilhadas por meio do projeto de pesquisa de outro discente que as recebeu de consumidores voluntários. Algumas dessas amostras podem ser visualizadas nas Figura 32 e 33. As amostras apreendidas de anabolizante e fitoterápicos testadas neste capítulo tiveram seus IFAs e adulterantes previamente identificados pelo corpo técnico da STFQL.



Figura 32. Amostras de medicamentos apreendidos enviados para exame pericial. A) fitoterápico antiobesidade B) anabolizante.

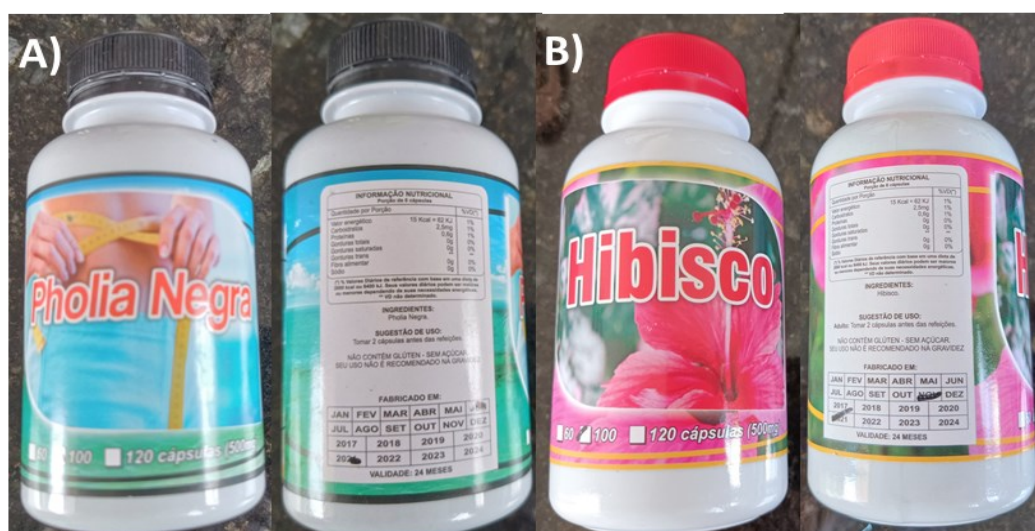


Figura 33. Amostras de medicamentos fitoterápicos antiobesidade recebidos por doação

6.1.2 Reagentes e instrumentação

Foram utilizados os reagentes acetonitrila e metanol grau HPLC (Honeywell, USA), ácido fórmico grau aproximado 96% (Tedia, USA) e água ultra-pura (Purelab Flex Elga Lab Water, UK). Os substratos para aplicação das amostras foram palitos de dente, marca Fiat Lux (importado por Swedish Match do Brasil, China), adquiridos em mercado local.

Foram realizadas análises por ESI-MS e por WT-MS através do sistema de cromatografia Shimadzu Proeminence acoplado ao espectrômetro de massas Shimadzu

LCMS 8030 com analisador de massas do tipo triplo quadrupolo. Para todos os testes as condições usadas no espectrômetro de massas foram as seguintes: temperatura da linha de desolvatação, 250 °C; temperatura do bloco de aquecimento, 400 °C; pressão do gás (Ar) usado para colisão induzida dissociação (CID), 230 kPa; voltagem da interface, 4.5 kV. As amostras foram analisadas em modo positivo *full scan* (modo em Q1 e Q3, escaneando na faixa entre 120 e 500 m/z), *Multiple Reaction Monitoring* (MRM) e *Product Ion Scan* (PIS) monitorando o íon precursor e os íons produto de cada substância estudada. Os dados são mostrados na Tabela 4, todos os analitos foram submetidos à fragmentação para confirmação da sua identificação. Espectros de massas com a fragmentação por ESI-MS de todos os IFAs EAAs estudados estão disponíveis nos APÊNDICES B a Q.

Para análise por ESI-MS, foi utilizado gás de nebulização (N_2) com fluxo de 0,5 L min^{-1} e gás de secagem (N_2) com fluxo de 15 L min^{-1} . Além disso, a injeção ocorreu por infusão direta para o qual foi utilizado o volume de 1 μL e a fase móvel em modo isocrático teve fluxo total de 0,4 mL, distribuídos em 0,05 mL de fase aquosa acidificada com ácido fórmico 0,1% (v/v) e em 0,35 mL de fase orgânica, metanol:acetonitrila (1:1 v/v) acidificada com ácido fórmico 0,1% (v/v).

Para análise WT-MS, a fonte de ionização (Figura 34) foi construída no laboratório a partir de um clipe metálico do tipo jacaré, ligado a um fio de cobre conectado à fonte de potencial do MS. A montagem foi mantida por um suporte contendo uma plataforma móvel, que permite o ajuste do posicionamento do palito (nos eixos x, y e z) em relação à entrada do equipamento.

Estudos preliminares indicaram que o modo de íon positivo era o adequado para a identificação dos sinais de interesse pelas duas técnicas utilizadas.

Tabela 4. Dados referentes às substâncias EAA presentes nas amostras (MM, Massa Molar; Prec. Íons precursor; Prod. Íons Produto; Q1, Quadrupolo 1; EC, Energia de Colisão; Q3, Quadrupolo 3)

| SUBSTÂNCIA | MM (g mol ⁻¹) | Prec. | Prod. | Q1 (V) | EC (V) | Q3 (V) |
|-------------------------------|------------------------------|-------|-------|-----------|-----------|-----------|
| acetato de trembolona | 312 | 313 | 253 | -16 | -20 | -16 |
| | | | 107 | -15 | -38 | -20 |
| | | | 105 | -16 | -44 | -20 |
| cipionato de testosterona | 412 | 413 | 97 | -12 | -29 | -18 |
| | | | 107 | -13 | -29 | -20 |
| | | | 125 | -20 | -19 | -21 |
| decanoato de nandrolona | 428 | 429 | 71 | -10 | -31 | -13 |
| | | | 43 | -14 | -55 | -15 |
| | | | 155 | -10 | -19 | -17 |
| decanoato de testosterona | 442 | 443 | 97 | -24 | -34 | -17 |
| | | | 386 | -15 | -15 | -15 |
| | | | 109 | -14 | -41 | -22 |
| enantato de metenolona | 414 | 415 | 43 | -22 | -48 | -16 |
| | | | 83 | -18 | -25 | -15 |
| | | | 113 | -11 | -24 | -22 |
| enantato de testosterona | 400 | 401 | 97 | -20 | -24 | -18 |
| | | | 113 | -20 | -20 | -21 |
| | | | 109 | -20 | -35 | -20 |
| enantato de trembolona | 382 | 383 | 253 | -19 | -25 | -16 |
| | | | 43 | -20 | -47 | -14 |
| | | | 85 | -20 | -31 | -15 |
| estanozolol | 328 | 329 | 81 | -16 | -48 | -14 |
| | | | 95 | -17 | -44 | -18 |
| | | | 107 | -16 | -44 | -20 |
| fempropionato de nandrolona | 406 | 407 | 105 | -12 | -37 | -19 |
| | | | 133 | -20 | -19 | -25 |
| | | | 257 | -20 | -17 | -17 |
| fempropionato de testosterona | 420 | 421 | 97 | -23 | -31 | -13 |
| | | | 105 | -22 | -40 | -10 |
| | | | 18 | -15 | -46 | -26 |
| isocaproato de testosterona | 386 | 387 | 346 | -20 | -11 | -25 |
| | | | 97 | -12 | -37 | -19 |
| | | | 109 | -12 | -28 | -25 |
| metandienona | 300 | 301 | 121 | -16 | -26 | -11 |
| | | | 149 | -15 | -18 | -17 |
| | | | 283 | -15 | -12 | -19 |
| propionato de testosterona | 344 | 345 | 97 | -10 | -28 | -23 |
| | | | 109 | -17 | -25 | -21 |
| | | | 57 | 15 | -28 | -24 |

Continua

| SUBSTÂNCIA | MM (g mol ⁻¹) | Prec. | Prod. | Q1 (V) | EC (V) | Q3 (V) |
|-----------------------------|------------------------------|-------|-------|-----------|-----------|-----------|
| propionato de drostanolona | 360 | 361 | 116 | -21 | -25 | -24 |
| | | | 320 | -11 | -9 | -23 |
| undecanoato de testosterona | 456 | 457 | 97 | -14 | -29 | -17 |
| | | | 109 | -14 | -30 | -21 |
| | | | 95 | -13 | -29 | -19 |
| undecilenato de boldenona | 452 | 453 | 135 | -22 | -19 | -13 |
| | | | 269 | -23 | -18 | -18 |
| | | | 121 | -23 | -23 | -23 |



Figura 34. Sistema adaptado utilizado nas análises WT-MS

6.1.3 Amostragem

As amostras líquidas de anabolizantes foram submetidas a duas diluições. A primeira foi realizada em metanol, na proporção de 1:10. A segunda diluição foi realizada na fase móvel orgânica e variou de acordo com a técnica de leitura utilizada. Para análise por ESI-MS, a diluição foi de 1:100, enquanto para WT-MS, a diluição foi de 1:21.

A segunda diluição foi ajustada para nove amostras que não alcançaram intensidade absoluta acima de 200.000 para o íon pai em Q3. Neste ajuste, a segunda diluição passou para 1:20 na leitura por ESI-MS, ao passo que, na leitura por WT-MS a diluição passou para a proporção de 1: 11.

Para as análises do pó de comprimidos e cápsulas, as solubilizações e diluições foram realizadas em metanol. Utilizando ESI-MS, cerca de 1 mg do pó foi dissolvido em 1 mL. Em seguida, 10 μ L da solução inicial foram diluídos para 1 mL. Já para análise WT-MS, o palito pré-umedecido em metanol teve sua extremidade tocada no pó de cápsulas ou comprimidos, sendo então agitado para retirada do excesso. Na análise de comprimidos partidos ao meio, o palito foi atritado na parte interna de uma das metades do comprimido. As formas de aplicação da amostra no substrato para análise por WT-MS foram propostas com o objetivo de reduzir o preparo de amostra e estão detalhadas no Quadro 5.

Quadro 5. Classes, apresentações e formas de aplicação da amostra no palito para análise por WT-MS.

| Classe IFA | Apresentação | Formas de amostragem |
|---------------|--------------|--|
| Anabolizante | Líquida | amostragem extrativa, mergulhando a extremidade do palito na solução da amostra por 3 segundos |
| Anabolizante | Cápsula | contato da extremidade do palito umedecido em metanol com o pó |
| Anabolizante | Comprimido | extremidade do palito umedecido em metanol atritado na parte interna do comprimido partido ao meio |
| Anabolizante | Comprimido | contato da extremidade do palito umedecido em metanol com o pó |
| Antiobesidade | Cápsula | contato da extremidade do palito umedecido em metanol:acetonitrila (1:1 v/v) com o pó |
| Antiobesidade | Cápsula | contato da extremidade palito com a solução de 1mg do pó em 1mL de metanol:acetonitrila (1:1 v/v) |

Após a amostragem o palito foi posicionado em frente à entrada do MS e o conector de cobre foi conectado à fonte de alta tensão. Em sequência, foram adicionados 7 μ L de metanol. O tempo de aquisição de dados foi de 1 minuto, com a realização de leituras de branco entre as amostras. As análises foram realizadas de forma qualitativa com aquisição e processamento de dados pelo *software* Shimadzu LabSolutions[®]. Alguns dos espectros foram exportados e plotados no programa Origin[®].

6.2 Resultados e discussão do capítulo

6.2.1 Identificação de IFA de Anabolizantes

Os resultados das análises de amostras líquidas por WT-MS corroboram os obtidos pela ESI-MS na identificação de IFAs para mais de 96% das amostras Quadro 6. Foi possível identificar a presença dos IFAs em todas as amostras analisadas, foi utilizado para a identificação a intensidade absoluta do íon da substância de interesse protonada $[M+H]^+$ e seu perfil de fragmentação.

As análises de amostras injetáveis por WT-MS, veículo aquoso e oleoso, compreenderam 85 amostras para as quais o método apresentado possibilitou a identificação de quinze substâncias: estanozolol; enantato de metenolona; decanoato e fempropionato de nandrolona; cipionato, decanoato, fempropionato, isocaproato, propionato, enantato e undecanoato de testosterona; acetato e enantato de trembolona; undecilenato de boldenona e propionato de drostanolona.

Entre as amostras, uma em particular se destaca, contendo exclusivamente o IFA enantato de testosterona, de massa molar 400 g mol^{-1} . O espectro de massas e a estrutura química correspondente estão apresentados na Figura 35. Por análise visual do espectro de massas é possível notar a presença majoritária do íon de m/z 401, correspondente à molécula protonada, $[M+H]^+$. A intensidade do íon de m/z 401 e a ausência de íons interferentes, ou seja, a ausência de íons que indiquem outras substâncias diferentes de IFAs ou de excipientes deste tipo de formulação indicam o potencial do método para identificação desta substância.

Embora todos os ésteres estudados possuam duas carbonilas em sua estrutura, nos espectros de massas nota-se a presença majoritária do sinal correspondente à molécula protonada, $[M+H]^+$, como o íon de m/z 401 na Figura 35. É esperado que a carbonila protonada seja preferencialmente a do oxigênio ligado ao anel A do esteroide, pois a dupla ligação da carbonila do anel A esta alternada à dupla ligação interna do mesmo anel, formando um sistema de conjugação. Nesse sistema a densidade de carga positiva é distribuída entre dois átomos de carbono e o oxigênio da carbonila citada. Caso a protonação ocorra na carbonila do éster a densidade de carga positiva seria distribuída entre dois átomos de oxigênio e o carbono da carbonila citada. Essa explicação pode ser confirmada com a construção das estruturas e do híbrido de ressonância.

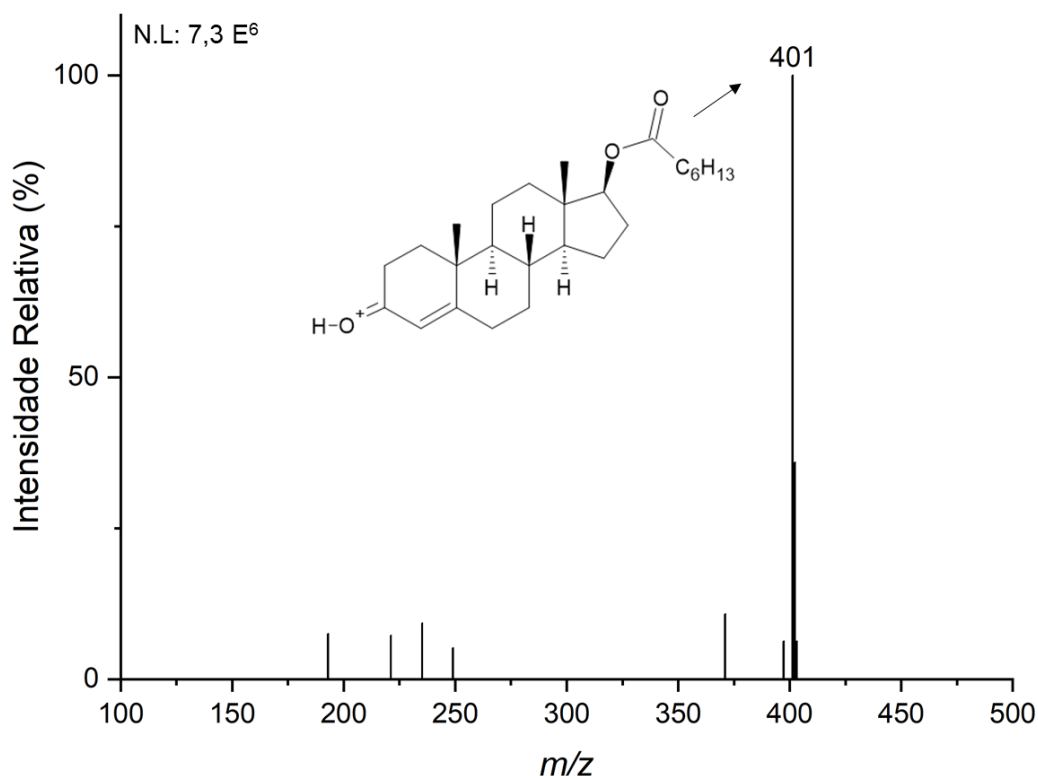


Figura 35. Espectro de massas de anabolizante oleoso contendo o IFA enantato de testosterona obtido por WT-MS com amostragem extrativa.

A WT-MS de amostras oleosas de EAA é semelhante à PS-MS proposta por MIGUITA *et al.* (2022). Entretanto, a metodologia proposta neste trabalho possui a vantagem no modo de aplicação da amostra no substrato, dispensando a etapa de dissolução prévia das amostras sólidas e pipetagem das líquidas. Além disso, não há necessidade de recorte prévio do suporte para a WT.

Por sua vez, ao realizar o teste em amostras sólidas, que compreendiam as cápsulas e comprimidos, foi constatado que todas continham apenas um IFA, sendo eles a metandienona ou o estanozolol. Identificou-se os IFAs em suas formulações pelo método apresentado em três das quatro amostras das formulações apresentadas em cápsulas. É importante salientar que nessa amostra de cápsula, em que o IFA não foi identificado por WT-MS, apresentou uma intensidade absoluta muito baixa para metandienona pela ESI-MS. O espectro e estrutura química de uma amostra contendo estanozolol, com apresentação em cápsula, massa molar 328 g mol^{-1} , é representado na Figura 36.

Por análise visual do espectro de massas, nota-se a presença majoritária do íon do IFA protonado m/z 329. Além disso, evidencia-se a presença do íon m/z 311, que sugere

à perda de água pelo estanozolol, e do íon de m/z 343, que pode ser relacionado a forma $[M+H]^+$ da lactose usada como excipiente em algumas dessas formulações.

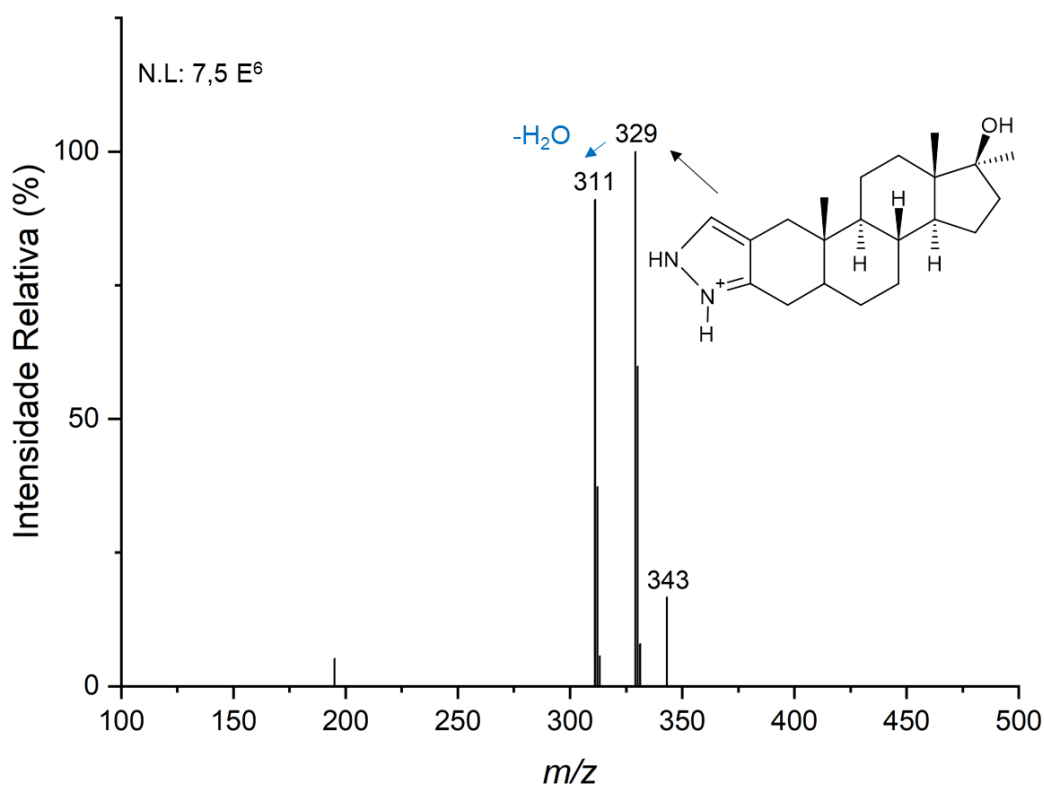


Figura 36. Espectro de massas de anabolizante contendo o IFA estanozolol com apresentação em cápsula, analisado por WT-MS. A amostragem foi com palito umedecido em metanol e toque da sua extremidade no pó.

Foi possível identificar o IFA pelo método WT-MS em todas as 06 amostras que continham formulações apresentadas em comprimidos. Para representar um componente deste grupo, os espectros e a estrutura química de uma amostra contendo metandienona, com massa molar 300 g mol^{-1} , são apresentados na Figura 37.

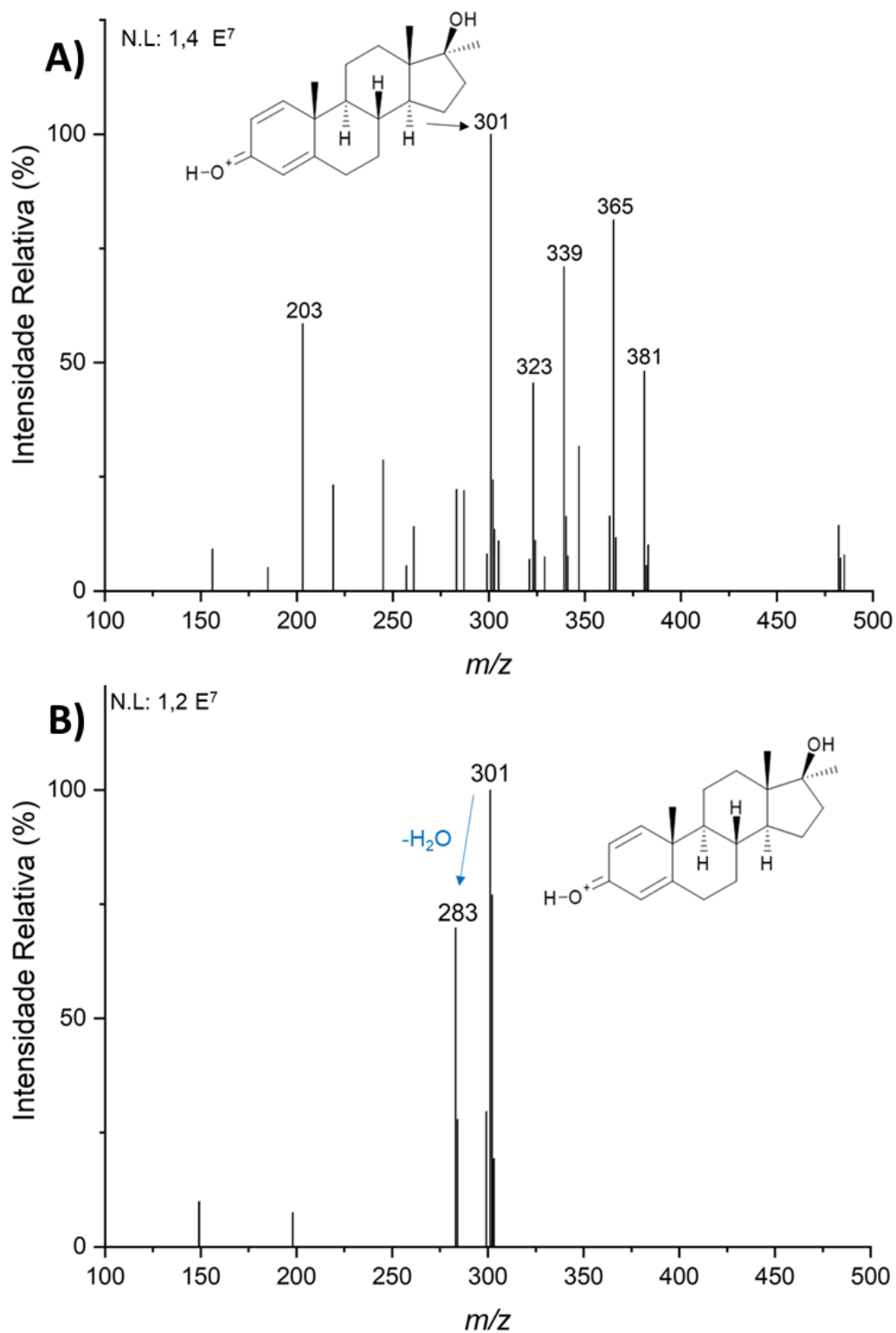


Figura 37. Espectro de massas de anabolizante contendo o IFA metandienona em comprimido obtido por WT-MS. A) palito umedecido em metanol com contato da extremidade no pó. B) palito umedecido em metanol atritado na parte interna do comprimido partido ao meio.

O primeiro espectro de massas (Figura 37A) refere-se ao resultado com a aplicação da amostra pelo contato da extremidade do palito umedecido em metanol com contato com o pó do comprimido, enquanto o segundo (Figura 37B) foi obtido com a aplicação pelo atrito da extremidade do palito na amostra partida ao meio.

No carregamento da amostra através de atrito, o comprimido foi partido ao meio para que o seu revestimento não impedisse a transferência do analito para o substrato. Essa forma de carregamento demonstrou ser vantajosa por proporcionar um espectro de massas mais limpo e com menos sinais interferentes (Figura 37B). Por análise visual do espectro de massas na Figura 37A, é possível notar a presença majoritária do íon $[M+H]^+$ m/z 301, além dos sinais de m/z coincidentes com de seus adutos de sódio $[M+Na]^+$ 323 e potássio $[M+K]^+$ de m/z 339. Os sinais m/z 365 e 381 podem ser relacionados respectivamente aos adutos da lactose com sódio e potássio. Da mesma forma o sinal m/z 203 pode ser relacionado ao aduto da glicose com sódio. Também por análise visual do espectro de massas da Figura 37B, nota-se a presença majoritária do íon $[M+H]^+$ m/z 301, que se refere à metandienona, seguido do íon de m/z 283, sugestivo de perda de água pelo analito.

Avaliando o conjunto de amostras analisados na identificação de IFA de anabolizantes, os resultados das análises por WT-MS com carregamento de pó no palito confirmam os resultados obtidos pela ESI-MS na identificação de IFAs em mais de 80% das amostras. Já no caso do carregamento por atrito, a correspondência de resultados entre as técnicas atingiu 60%. É preciso considerar o impacto do tamanho do conjunto e a origem das amostras. Ao trabalhar com amostras originadas em apreensão sua baixa qualidade pode interferir no resultado sendo importante submeter um maior número de amostras para estabelecer as melhores condições de testagem.

De forma geral, na avaliação das amostras de anabolizantes analisadas por WT-MS, foi possível concluir que 31% eram falsificadas por apresentar IFAs diferentes dos declarados nos rótulos. Além dessas, 7% das amostras não apresentavam declaração de IFA no rótulo, mas continham algum fármaco EAA.

6.2.2 Pesquisa de adulterantes em medicamentos fitoterápicos antiobesidade

A análise por WT-MS obteve êxito na identificação dos adulterantes alvo bisacodil, fluoxetina e sibutramina. O espectro de massas e estruturas químicas de uma amostra contendo os três adulterantes alvos é mostrado na Figura 38.

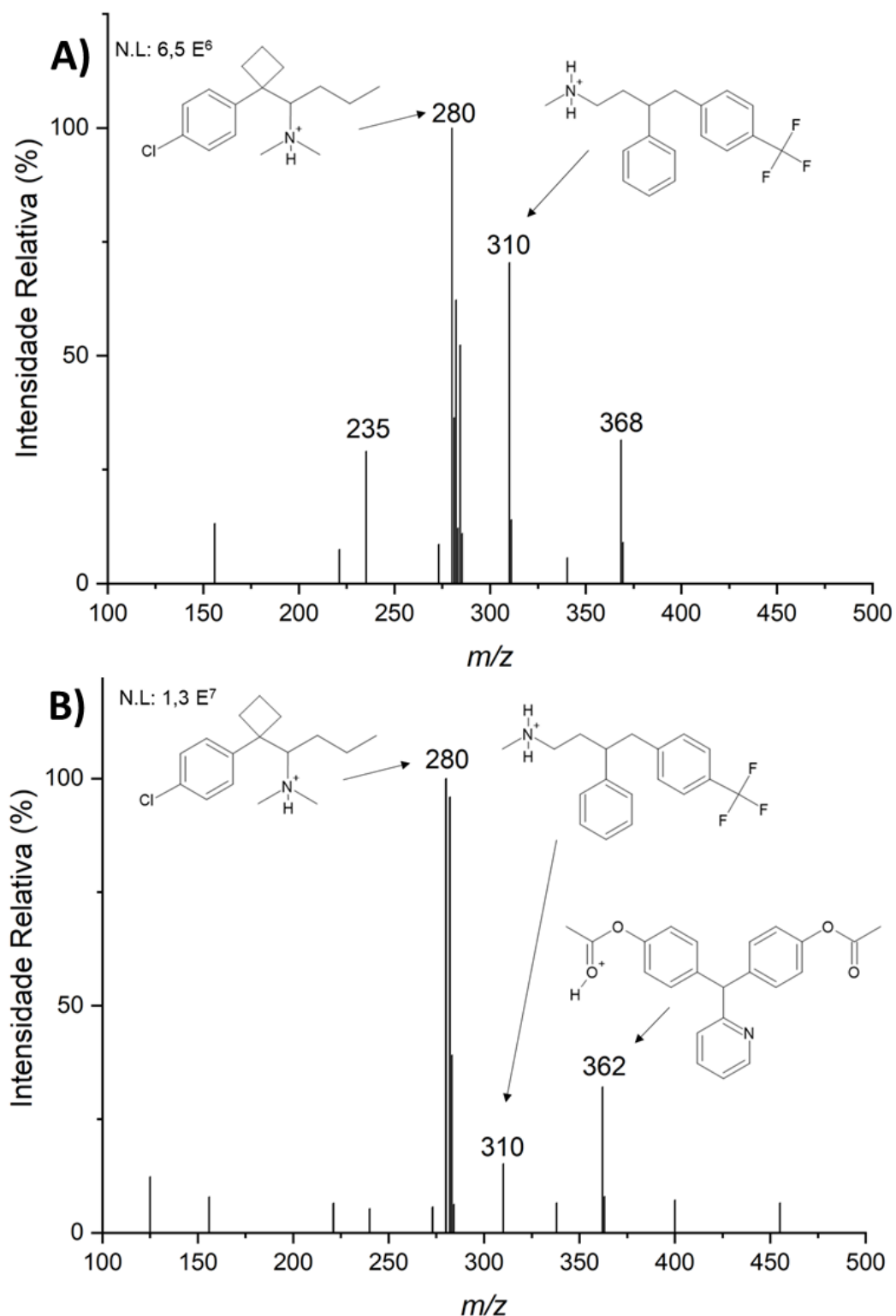


Figura 38. Espectros de massas de amostra de medicamento fitoterápico antiobesidade contendo os IFAs $[M+H]^+$ sibutramina (m/z 280), fluoxetina (m/z 310) e bisacodil (m/z 362) obtido por WT-MS com amostragem por contato da extremidade do palito com A) solução do pó em metanol:acetonitrila (1:1 v/v) e B) com palito umedecido em metanol:acetonitrila (1:1 v/v) e contato de sua extremidade com o pó.

Por análise visual dos espectros de massas (Figura 38) podem ser identificados os íons $[M+H]^+$ de sibutramina m/z 280, fluoxetina m/z 310 e bisacodil m/z 362, cabendo destaque a baixa presença de íons interferentes. Destaca-se a vantagem do carregamento da amostra por contato direto do pó com o substrato (Figura 38 B) na identificação do bisacodil.

A ausência do bisacodil m/z 362 na Figura 38 B pode ser correlacionada alguns fatores como a utilização de amostragem extrativa a partir da dissolução do pó da cápsula em metanol:acetonitrila (1:1 v/v) que pode ter favorecido a transferência de sibutramina e fluoxetina que são moléculas menores para o suporte. Além do tamanho dos dutos da fibra do substrato que pode ter contribuído para a polaridade do solvente de maneira a solubilizar preferencialmente os demais adulterantes frente ao bisacodil.

A sibutramina pode ser identificada utilizando as duas formas de amostragem, esse é um fator importante, pois essa substância foi associada a casos de intoxicação decorrentes da ingestão de redutores de peso adicionados a produtos de emagrecimento vendidos sem receita médica, incluindo medicamentos fitoterápicos (TANG *et al.*, 2011; GUNAYDIN *et al.*, 2015). Em menor extensão, o bisacodil também foi associado ao mesmo problema (TANG *et al.*, 2011).

Ressalta-se que, no grupo dos seis medicamentos apreendidos, duas amostras continham todos os adulterantes alvos, enquanto em uma amostra identificou-se apenas sibutramina e fluoxetina. Nas outras três amostras não foram identificados nenhum dos adulterantes alvos. Destaca-se também que não foi identificado nenhum dos adulterantes alvos na análise dos medicamentos fitoterápicos doados.

Os resultados das análises com amostragem do pó no substrato por WT-MS corroboraram os resultados obtidos por meio da ESI-MS na identificação de IFAs para 100% das amostras. Já para carregamento da solução no substrato, o WT-MS foi capaz de identificar mais amostras com adulterante alvo do que a realizada pela ESI-MS, o que indica vantagem na sua utilização provavelmente relacionada ao *clean up* proporcionado pelo substrato.

Foi testada a possibilidade de umedecer o palito apenas com metanol, porém houve piora na intensidade do sinal da fluoxetina.

6.3 Conclusão do capítulo

Os resultados das análises por WT-MS corroboram os obtidos por ESI-MS na identificação de IFAs e de adulterantes, o que indica a aplicabilidade do método proposto.

As metodologias propostas se mostraram adequadas para a triagem prévia de amostras apreendidas, tanto para a identificação de IFA de formulações contendo anabolizantes, como para a identificação dos adulterantes alvos em medicamentos fitoterápicos. Assim, essas metodologias podem ser adotadas como complementares aos métodos mais estabelecidos e confirmatórios que, por vezes, se baseiam em técnicas de maior custo operacional, mais trabalhosas e demoradas. Ademais, elas atendem aos requisitos desejáveis de fácil aplicação, baixo custo e boa sensibilidade, ao mesmo tempo em que aumentam a frequência analítica. Logo sua aplicação pode impactar positivamente na dinâmica de atividades do laboratório forense.

7 ANÁLISE QUÍMICA DE ANABOLIZANTES LÍQUIDOS POR LTP-MS

No presente capítulo, foi realizada a identificação dos IFAs em amostras de anabolizantes apreendidos pela PC-MG, descritas no capítulo anterior, por LTP-MS com análise direta sem diluição. Como mostrado na Figura 29, apresentada no Capítulo 4, há uma baixa correspondência entre as informações de rotulagem das amostras de EAA e o seu IFA identificado nas análises. É importante compreender que a identificação de ativos da amostra pode ser um fator determinante para constatar a falsificação de um produto.

7.1 Materiais e métodos

7.1.1 Apresentação das amostras

As amostras de anabolizantes testadas neste capítulo são uma fração das coletadas para análise de rotulagem do Capítulo 4. Foram selecionadas 48 amostras líquidas, injetáveis de veículo oleoso e aquoso de maneira a ter maior diversidade de IFAs.

7.1.2 Instrumentação

As análises foram realizadas em um espectrômetro de massas Thermo Fisher LCQ FLEET com analisador de massas de baixa resolução do tipo *Ion Trap* (San José, Califórnia, EUA), em laboratório coordenado pelo Prof. Dr. Rodinei Augusti. A fonte de ionização LTP (Plasma He, 12kV, 54kHz) foi construída no laboratório a partir de um tubo de vidro e um eletrodo de cobre conectados à fonte de potencial externa. O porta-amostra da fonte possui controlador de temperatura para leituras com aquecimento. O sistema LTP é mostrado na Figura 39, e o conjunto LTP-MS mostrado na Figura 40. Os parâmetros ajustáveis são o fluxo de gás, o posicionamento do eletrodo e do porta-amostra em relação a entrada do espectrômetro de massas.

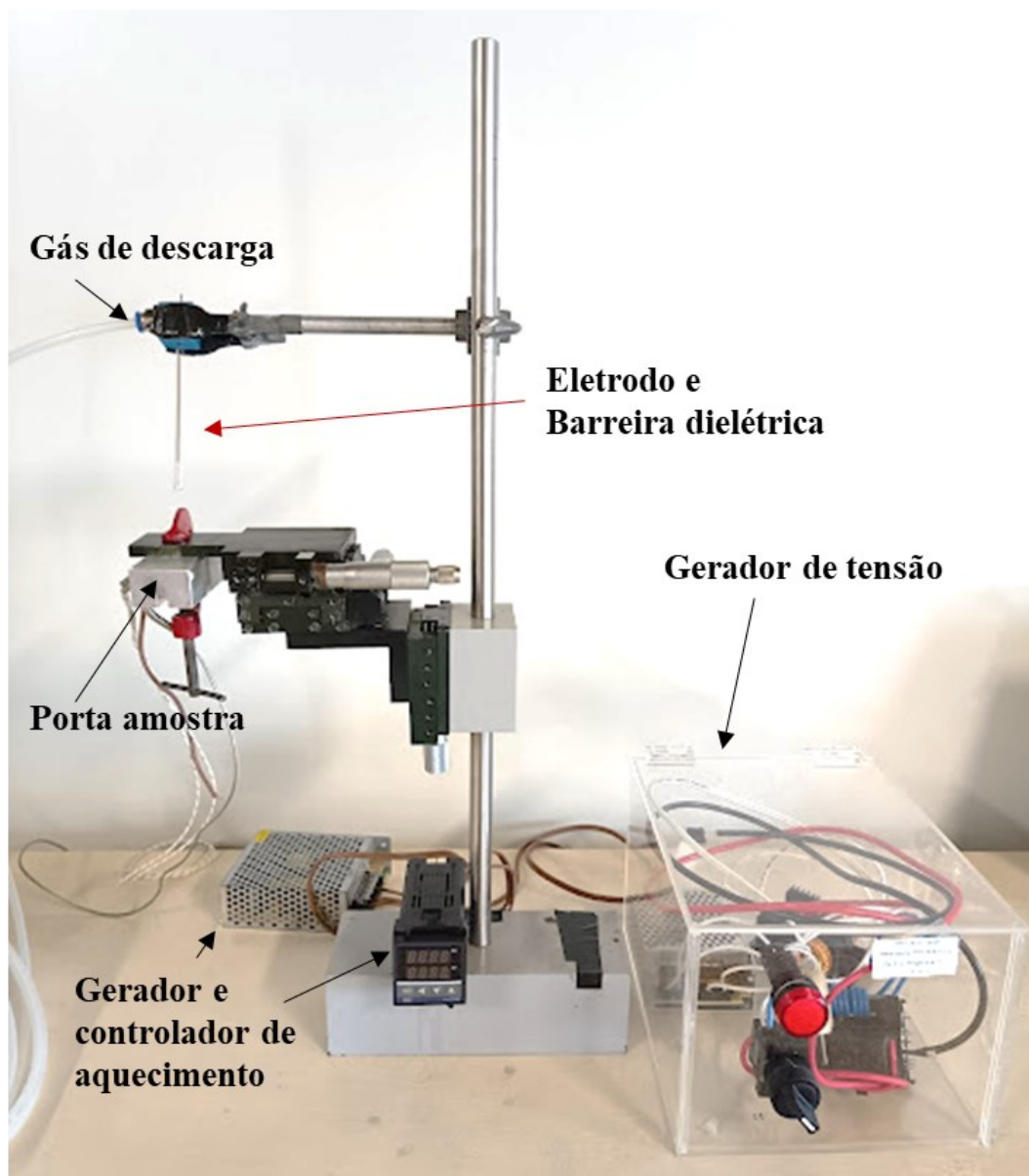


Figura 39. Sistema LTP e porta-amostra com aquecimento.

Uma lamínula de vidro (Exacta, China) posicionada sobre o suporte do porta-amostra recebeu 20 μL da solução em análise. As condições experimentais utilizadas para as análises foram: modo positivo, com potencial do capilar de 3 V; potencial das lentes, 110 V; temperatura do capilar, 275 $^{\circ}\text{C}$ e faixa de massas, 50-500 m/z . A aquisição de dados teve duração de 0,4 minutos. As análises foram realizadas de forma qualitativa com aquisição dos dados pelo software Thermo Fisher Scientific Xcalibur 2.2 SP1 (San Jose, CA, EUA). As amostras foram lidas em ordem aleatória, tendo sido realizadas leituras de branco entre elas. Foram testadas as temperaturas 23 $^{\circ}\text{C}$ (temperatura ambiente), 50, 75, 100, 125 e 150 $^{\circ}\text{C}$. Estudos preliminares indicaram que o modo de íon

positivo era o adequado para a identificação dos sinais de interesse. Alguns dos espectros, feitos no programa Origin[®], são apresentados e discutidos a seguir.

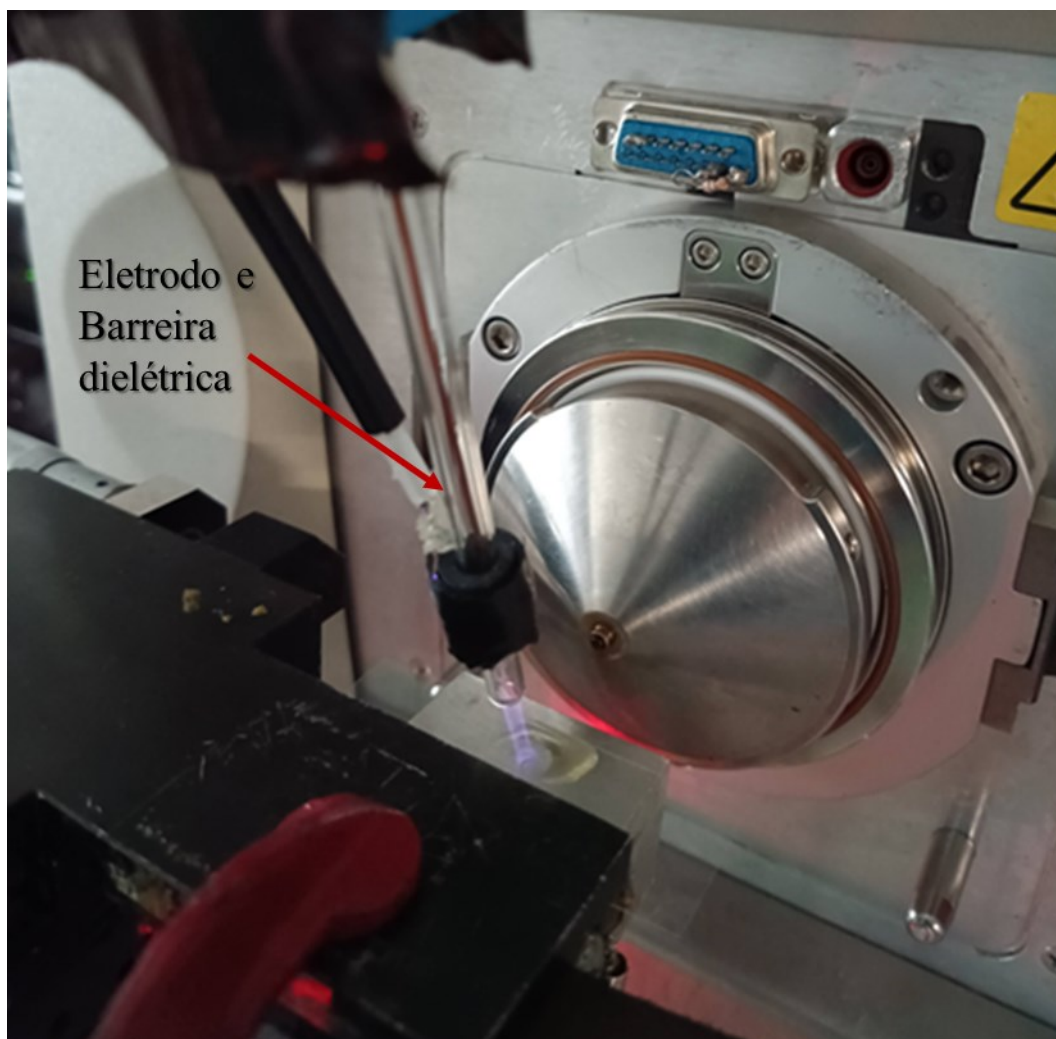


Figura 40. Conjunto LTP-MS durante a leitura de amostra de anabolizante.

7.2 Resultados e discussão do capítulo

Na avaliação do aquecimento como ferramenta de dessorção dos analitos, não houve sinal para amostras aquosas e oleosas para temperaturas abaixo de 100 °C.

Dentre as amostras de teste na definição da temperatura foi selecionada uma contendo o IFA cipionato de testosterona de $[M+H]^+$ de m/z 413. Os espectros de massas obtidos na leitura dessa amostra para as temperaturas de 100 e 150 °C são mostrados na Figura 41. O espectro para a mesma amostra testada a 125 °C é apresentado na Figura 42.

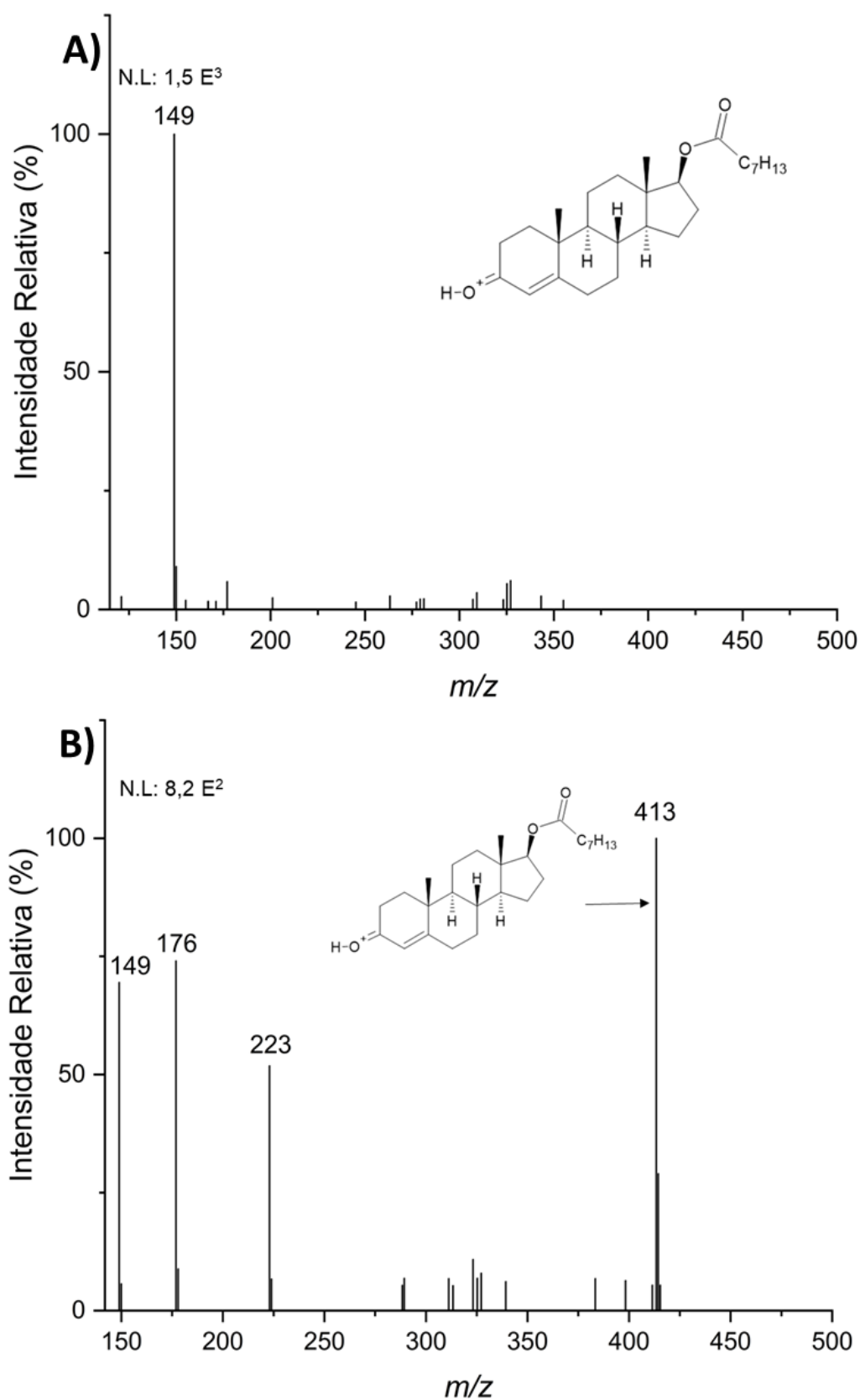


Figura 41. Espectro de massas de anabolizante contendo o IFA cipionato de testosterona de $[M+H]^+$ m/z 413 registrado usando a LTP-MS. A) 100 °C. B) 150 °C.

Por análise visual dos espectros de massas da Figura 41 A e B é possível notar a presença de poucos sinais, destacando-se o sinal do íon de m/z 149 que também foi observado na leitura de branco realizado para o sistema LTP-MS antes da leitura das amostras. Além dele na leitura com aquecimento à 150 °C Figura 41 B, observou-se a forte presença do sinal de m/z 413 utilizado na identificação do cipionato de testosterona.

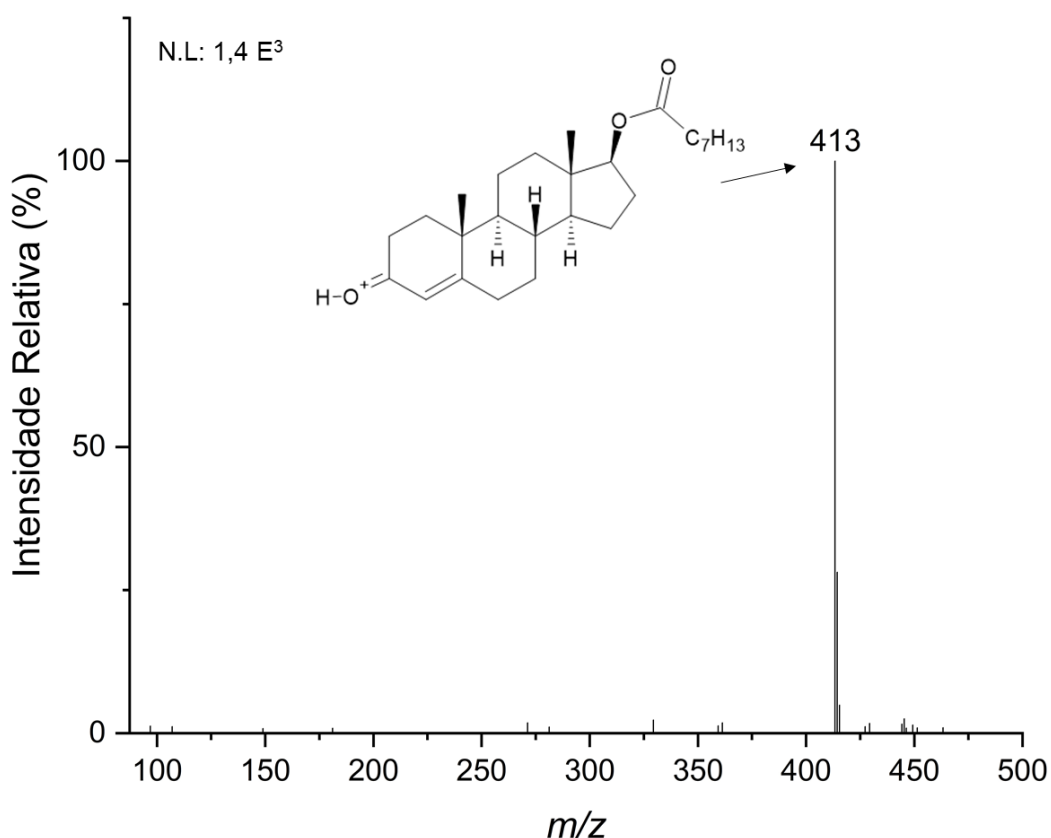


Figura 42. Espectro de massas de anabolizante contendo o IFA cipionato de testosterona de $[M+H]^+$ m/z 413 registrado usando a LTP-MS na temperatura de 125 °C.

Foi definida como temperatura adequada de leitura de 125°C para amostras de veículo oleoso e aquoso, por proporcionar sinal de intensidade satisfatória do IFA presente na amostra e mínima presença de interferentes.

Também foi possível identificar as substâncias presentes em formulações com múltiplos IFAs. O espectro acompanhado das estruturas químicas para uma formulação contendo os IFAs de acetato de trembolona m/z 313, propionato de testosterona m/z 345 e enantato de testosterona m/z 401 é mostrado na Figura 43.

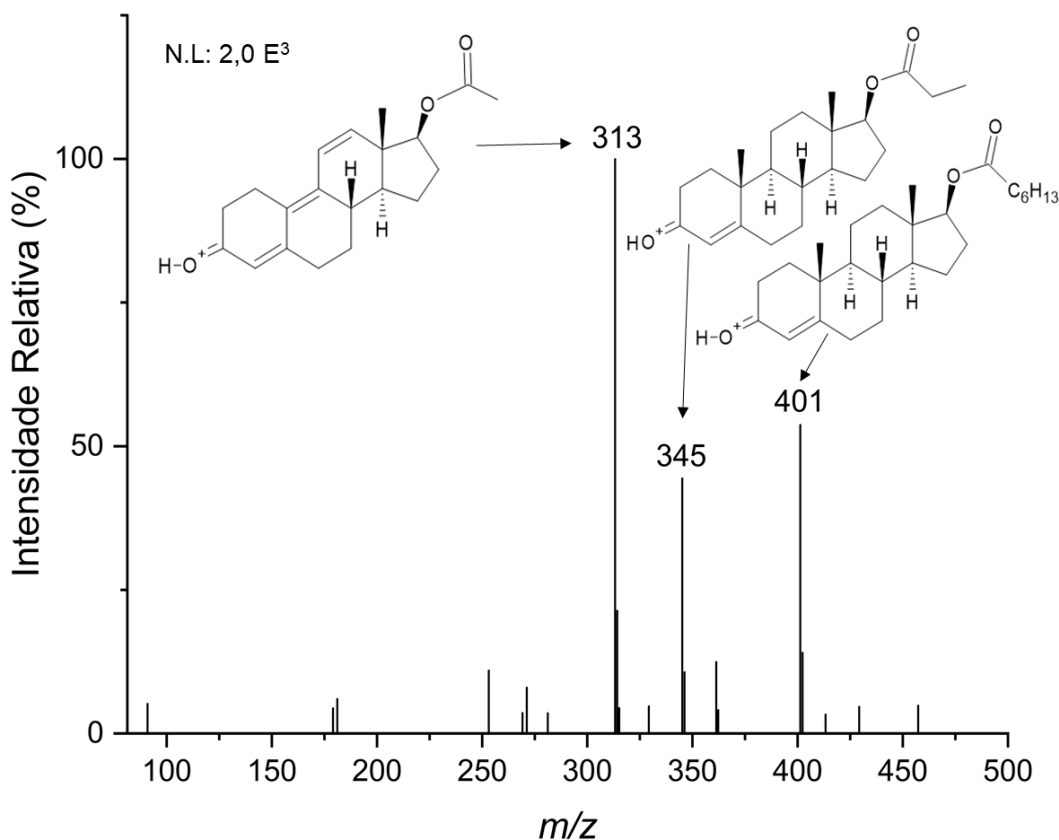


Figura 43. Espectro de massas registrado para uma amostra de anabolizante obtido por LTP-MS com $[M+H]^+$ dos IFAs acetato de trembolona m/z 313, propionato de testosterona m/z 345 e enantato de testosterona m/z 401.

A intensidade dos íons $[M+H]^+$ dos IFAs (Figura 42 e 43) e a ausência de íons interferentes indicam o potencial do método para identificação dos EAA nessas matrizes.

A testagem das 48 amostras na temperatura à 125°C possibilitou a identificação de dez substâncias: estanozolol; enantato de metenolona; decanoato de nandrolona; cipionato, isocaproato, propionato e enantato de testosterona; acetato e enantato de trembolona e propionato de drostanolona.

As formulações farmacêuticas de anabolizantes injetáveis, soluções oleosas e aquosas, contêm IFAs com concentrações da ordem de mg mL^{-1} . De acordo com a bula disponibilizada pela ANVISA (2023B) e as informações presentes no site do fabricante LAN DER LAN (2023), a concentração de IFAs para formulações oleosas pode chegar a 250 mg mL^{-1} , como é o caso do Durateston®. Dessa forma, para análise utilizando a maioria das técnicas, incluindo WT-MS, é necessário diluir as amostras. No entanto, ao utilizar a LTP-MS, esse processo de diluição é dispensado, o que resulta em uma redução no uso de solventes e diminuição do tempo de preparo das amostras, estando de acordo com os princípios da Química Verde.

Outra vantagem está na possibilidade de reutilização das lamínulas de vidro que recebem as amostras, minimizando a geração de resíduos. O LTP-MS tem como limitação a possibilidade de entupimento da entrada do espectrômetro de massas com o pó de amostra sólida, para análise de amostras desse tipo elas precisam ser solubilizadas.

O método proposto demonstrou viabilidade de identificação para os dez IFAs supracitados. Porém, na análise de amostras contendo $[M+H]^+$ de undecanoato de testosterona m/z 457 e undecilenato de boldenona m/z 453 não foi possível identificar o analito como pode ser visualizado nos espectros de massas da Figura 44. Esse fato pode estar relacionado à menor dessorção dessas substâncias devido a seu maior peso molecular.

Testes complementares são necessários para ajustar as condições de análise dessas substâncias.

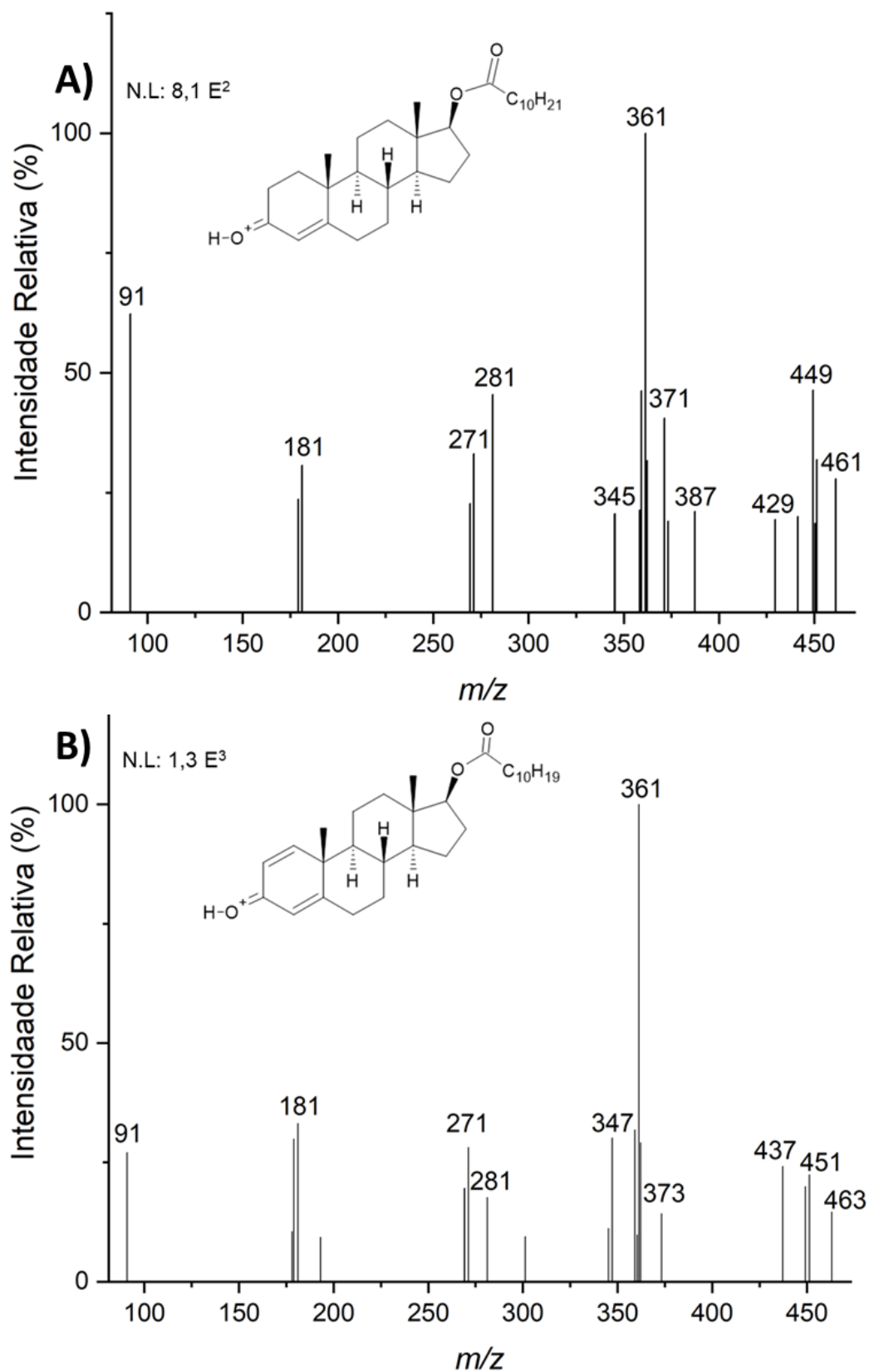


Figura 44. Espectros de massas de formulações de anabolizantes obtidos por LTP-MS contendo $[M+H]^+$. A) undecanoato de testosterona m/z 457 B) undecilenato de boldenona m/z 453.

7.2.1 Comparação das análises de EAA por WT-MS e LTP-MS

As análises de identificação de IFA em formulações farmacêuticas contendo anabolizantes pelas técnicas WT-MS e LTP-MS tiveram seu desempenho comparado às análises realizadas por ESI-MS. O monitoramento do desempenho por comparação com a ESI-MS foi escolhido por tratar-se de técnica de execução fácil, rápida e de baixo custo. Ademais, essa técnica utiliza mecanismo de ionização a pressão atmosférica, assim como WT-MS e LTP-MS, e apresentou viabilidade de realização em paralelo com demais técnicas propostas para esse fim. A comparação dos métodos que utilizam as técnicas teve em vista o objetivo de realizar a identificação química de todos os IFAs EAA presentes nas formulações. Dessa forma, uma amostra foi considerada totalmente conforme quando apresentou os mesmos IFAs na análise pelo método de referência, ESI-MS, e pelo método em desenvolvimento, LTP-MS ou WT-MS. Assim, foi considerada parcialmente conforme a amostra que divergiu em parte da identificação de IFAs pelo método que utiliza a técnica de referência e pela técnica em desenvolvimento. Os IFAs identificados para as amostras testadas pelas três técnicas são mostrados no Quadro 6.

As análises de formulações líquidas de anabolizantes por LTP-MS alcançaram conformidade total de sua composição para 60% das amostras e parcial para 21%. A identificação de ativos divergiu para 19% das amostras testadas por essa técnica. A significativa frequência de identificações divergentes, além do problema da fragmentação de duas substâncias apresentados neste capítulo, indicam a necessidade de aprimoramento das condições do método. Pode estar relacionado à utilização de equipamento, que possui baixa sensibilidade. Por sua vez, a identificação dos IFAs em formulações líquidas de anabolizantes por WT-MS alcançou conformidade total para 95% das amostras e parcial para 1%. A identificação de ativos não teve êxito para 4% dessas amostras. Além disso, na identificação IFAs em formulações sólidas, a conformidade total foi de 80%, parcial de 10% e não houve êxito também de 10% das amostras. A frequência de identificações em conformidade total corrobora a adequação do método de WT-MS proposto para as diferentes formas de amostragem. A frequência de conformidade entre as identificações realizadas pelas técnicas pode ser melhorada com ajustes dos métodos, como por exemplo, ajuste de concentração das amostras testadas por WT-MS ou ajuste de fluxo do gás ionizante para o LTP-MS. Diante das frequências de conformidade na identificação de IFAs, as técnicas de LTP-MS e WT-MS mostraram-se adequadas na triagem preliminar de amostras apreendidas de anabolizantes.

Quadro 6. Substâncias identificadas pelas técnicas de ESI-MS, WT-MS e LTP-MS (N.T. não testada, I.A. intensidade absoluta abaixo de 100, Prop. Propionato e Dec. Decanoato)

| ID | Substâncias identificadas por ESI-MS | Substâncias identificadas por WT-MS | Substâncias identificadas por LTP-MS |
|----|---|---|---|
| 1 | Cipionato de testosterona | Cipionato de testosterona | Cipionato de testosterona |
| 2 | Dec. de nandrolona, Prop. de testosterona | Dec. de nandrolona, Prop. de testosterona | I.A. |
| 3 | Acetato de trembolona, Prop. de testosterona | Acetato de trembolona, Prop. de testosterona | Acetato de trembolona, Prop. de testosterona, Enantato de testosterona |
| 4 | Prop. de testosterona, Acetato de trembolona | Prop. de testosterona, Acetato de trembolona | Analito ausente |
| 5 | Cipionato de testosterona | Cipionato de testosterona | Cipionato de testosterona |
| 6 | Enantato de testosterona | Enantato de testosterona | Enantato de testosterona |
| 7 | Acetato de trembolona | Acetato de trembolona | Acetato de trembolona |
| 8 | Prop. de testosterona, Fempropionato de testosterona, Isocaproato de testosterona, Dec. de testosterona | Prop. de testosterona, Fempropionato de testosterona, Isocaproato de testosterona, Dec. de testosterona | Prop. de testosterona, Fempropionato de testosterona, Isocaproato de testosterona, Dec. de testosterona |
| 9 | Enantato de trembolona | Enantato de trembolona | Enantato de trembolona |
| 10 | Enantato de testosterona | Enantato de testosterona | Enantato de testosterona |
| 11 | Prop. de testosterona | Prop. de testosterona | Prop. de testosterona |
| 12 | Prop. de testosterona | Prop. de testosterona | Prop. de testosterona |
| 13 | Prop. de testosterona, Metandienona | Prop. de testosterona, Metandienona | Prop. de testosterona |
| 14 | Undecilenato de boldenona | Undecilenato de boldenona | Enantato de testosterona, Decanoato de nandrolona, Undecilenato de boldenona |
| 15 | Prop. de testosterona, Fempropionato de testosterona, Isocaproato de testosterona, Dec. de testosterona | Analito ausente | Prop. de testosterona, Fempropionato de testosterona, Isocaproato de testosterona, Dec. de testosterona |
| 16 | Enantato de trembolona | Enantato de trembolona | Enantato de trembolona |
| 17 | Undecilenato de boldenona | Undecilenato de boldenona | Analito ausente |

Continua

| ID | Substâncias identificadas por ESI-MS | Substâncias identificadas por WT-MS | Substâncias identificadas por LTP-MS |
|----|---|---|---|
| 18 | Prop. de testosterona, Isocaproato de testosterona, Dec. de testosterona, Fempropionato de testosterona | Prop. de testosterona, Isocaproato de testosterona, Dec. de testosterona | Prop. de testosterona, Isocaproato de testosterona |
| 19 | Dec. de nandrolona | Dec. de nandrolona | Dec. de nandrolona |
| 20 | Undecanoato de testosterona | Undecanoato de testosterona | Prop. de testosterona, Isocaproato de testosterona |
| 21 | Prop. de testosterona, Fempropionato de testosterona, Isocaproato de testosterona, Dec. de testosterona | Prop. de testosterona, Fempropionato de testosterona, Isocaproato de testosterona, Dec. de testosterona | Prop. de testosterona, Isocaproato de testosterona |
| 22 | Dec. de nandrolona | Dec. de nandrolona | Analito ausente |
| 23 | Cipionato de testosterona | Cipionato de testosterona | Cipionato de testosterona |
| 24 | Prop. de testosterona, Fempropionato de testosterona, Isocaproato de testosterona, Dec. de testosterona | Prop. de testosterona, Fempropionato de testosterona, Isocaproato de testosterona, Dec. de testosterona | Prop. de testosterona, Fempropionato de testosterona, Isocaproato de testosterona, Dec. de testosterona |
| 25 | Estanozolol | Estanozolol | Estanozolol |
| 26 | Cipionato de testosterona | Cipionato de testosterona | Cipionato de testosterona |
| 27 | Prop. de drostanolona | Prop. de drostanolona | I.A. |
| 28 | Fempropionato de nandrolona | Fempropionato de nandrolona | Fempropionato de nandrolona |
| 29 | Undecilenato de boldenona | Undecilenato de boldenona | I.A. |
| 30 | Estanozolol | Estanozolol | N.T. |
| 31 | Metandienona | Metandienona | N.T. |
| 32 | Enantato de testosterona, Prop. de testosterona, Fempropionato de testosterona, Isocaproato de testosterona, Dec. de testosterona | Enantato de testosterona, Prop. de testosterona, Fempropionato de testosterona, Isocaproato de testosterona, Dec. de testosterona | Enantato de testosterona, Prop. de testosterona, Isocaproato de testosterona |
| 33 | Enantato de testosterona, Cipionato de testosterona | Enantato de testosterona, Cipionato de testosterona | Enantato de testosterona, Cipionato de testosterona |
| 34 | Dec. de nandrolona, Prop. de testosterona, Enantato de testosterona | Dec. de nandrolona, Prop. de testosterona, Enantato de testosterona | N.T. |
| 35 | Dec. de nandrolona | Dec. de nandrolona | Dec. de nandrolona, Enantato de testosterona |
| 36 | Prop. de testosterona | Prop. de testosterona | Prop. de testosterona |
| 37 | Enantato de testosterona | Enantato de testosterona | Enantato de testosterona |
| 38 | Enantato de testosterona | Enantato de testosterona | Enantato de testosterona |
| 39 | Undecilenato de boldenona | Undecilenato de boldenona | Analito ausente |
| 40 | Dec. de nandrolona | Dec. de nandrolona | Dec. de nandrolona |
| 41 | Acetato de trembolona | Acetato de trembolona | Acetato de trembolona, Enantato de testosterona |

Continua

| ID | Substâncias identificadas por ESI-MS | Substâncias identificadas por WT-MS | Substâncias identificadas por LTP-MS |
|----|---|---|--------------------------------------|
| 42 | Undecilenato de boldenona | Undecilenato de boldenona | Analito ausente |
| 43 | Fempropionato de nandrolona, Acetato de trembolona | Fempropionato de nandrolona, Acetato de trembolona | Acetato de trembolona |
| 44 | Acetato de trembolona | Acetato de trembolona | Acetato de trembolona |
| 45 | Enantato de testosterona | Enantato de testosterona | Enantato de testosterona |
| 46 | Enantato de testosterona | Enantato de testosterona | N.T. |
| 47 | Undecilenato de boldenona | Undecilenato de boldenona | N.T. |
| 48 | Enantato de testosterona | Enantato de testosterona | N.T. |
| 49 | Enantato de testosterona, Prop. de testosterona | Enantato de testosterona, Prop. de testosterona | N.T. |
| 50 | Metandienona | Metandienona | N.T. |
| 51 | Undecilenato de boldenona | Undecilenato de boldenona | N.T. |
| 52 | Enantato de testosterona, Prop. de testosterona | Enantato de testosterona, Prop. de testosterona | N.T. |
| 53 | Enantato de testosterona | Enantato de testosterona | N.T. |
| 54 | Acetato de trembolona | Acetato de trembolona | Acetato de trembolona |
| 55 | Enantato de testosterona | Enantato de testosterona | N.T. |
| 56 | Acetato de trembolona | Acetato de trembolona | N.T. |
| 57 | Prop. de testosterona | Prop. de testosterona | N.T. |
| 58 | Prop. de testosterona | Prop. de testosterona | N.T. |
| 59 | Prop. de testosterona | Prop. de testosterona | N.T. |
| 60 | Undecilenato de boldenona | Undecilenato de boldenona | N.T. |
| 61 | Prop. de drostanolona, Undecilenato de boldenona | Undecilenato de boldenona | N.T. |
| 62 | Prop. de testosterona, Fempropionato de testosterona, Isocaproato de testosterona, Dec. de testosterona | Prop. de testosterona, Fempropionato de testosterona, Isocaproato de testosterona, Dec. de testosterona | N.T. |
| 63 | Prop. de testosterona | Prop. de testosterona | N.T. |
| 64 | Prop. de testosterona | Prop. de testosterona | N.T. |
| 65 | Prop. de testosterona | Analito ausente | N.T. |
| 66 | Enantato de testosterona | Enantato de testosterona | N.T. |
| 67 | Prop. de testosterona | Prop. de testosterona | N.T. |
| 68 | Acetato de trembolona | Acetato de trembolona | N.T. |
| 69 | Enantato de testosterona | Enantato de testosterona | N.T. |

Continua

| ID | Substâncias identificadas por ESI-MS | Substâncias identificadas por WT-MS | Substâncias identificadas por LTP-MS |
|----|---|---|--------------------------------------|
| 70 | Estanozolol | Estanozolol | N.T. |
| 71 | Metandienona | Metandienona | N.T. |
| 72 | Metandienona | Analito ausente | N.T. |
| 73 | Estanozolol | Estanozolol | N.T. |
| 74 | Metandienona | Metandienona | N.T. |
| 75 | Undecilenato de boldenona | Undecilenato de boldenona | N.T. |
| 76 | Prop. de testosterona | Prop. de testosterona | N.T. |
| 77 | Enantato de trembolona | Enantato de trembolona | N.T. |
| 78 | Acetato de trembolona, Enantato de trembolona | Acetato de trembolona, Enantato de trembolona | N.T. |
| 79 | Enantato de testosterona | Enantato de testosterona | N.T. |
| 80 | Prop. de testosterona, Fempropionato de testosterona, Isocaproato de testosterona, Dec. de testosterona | Prop. de testosterona, Fempropionato de testosterona, Isocaproato de testosterona, Dec. de testosterona | N.T. |
| 81 | Acetato de trembolona | Acetato de trembolona | N.T. |
| 82 | Acetato de trembolona | Acetato de trembolona | N.T. |
| 83 | Enantato de testosterona | Enantato de testosterona | N.T. |
| 84 | Dec. de nandrolona | Dec. de nandrolona | N.T. |
| 85 | Estanozolol | Estanozolol | N.T. |
| 86 | Prop. de testosterona, Fempropionato de testosterona, Isocaproato de testosterona, Dec. de testosterona | Prop. de testosterona, Fempropionato de testosterona, Isocaproato de testosterona, Dec. de testosterona | N.T. |
| 87 | Acetato de trembolona | Acetato de trembolona | N.T. |
| 88 | Enantato de testosterona | Enantato de testosterona | N.T. |
| 89 | Estanozolol | Estanozolol | Estanozolol |
| 90 | Estanozolol | Estanozolol | N.T. |
| 91 | Estanozolol, Metandienona | Estanozolol, Metandienona | N.T. |
| 92 | Metandienona | Metandienona | N.T. |
| 93 | Metandienona | Metandienona | N.T. |
| 94 | Estanozolol | Estanozolol, Metandienona | N.T. |
| 95 | Estanozolol | Estanozolol | N.T. |

Conclusão

7.3 Conclusão do capítulo

A técnica de LTP-MS com porta-amostra aquecido tem excelente potencial de aplicação na identificação de IFA de formulações líquidas de anabolizantes. A análise de amostras sólidas de anabolizantes por essa técnica, por meio da solubilização da amostra, é uma perspectiva futura. Ademais, essa técnica apresenta diversos requisitos desejáveis, como boa sensibilidade e mínimo preparo de amostra, o que favorece a frequência analítica.

As metodologias propostas para as técnicas de WT-MS e LTP-MS demonstraram ser adequadas para a triagem preliminar de amostras apreendidas contendo anabolizantes na identificação de IFAs nessas formulações. Comparadas a ESI-MS essas técnicas demonstraram bom desempenho em termos de conformidade de substâncias identificadas. Elas têm potencial para serem adotadas de forma complementar aos métodos mais estabelecidos e confirmatórios, que geralmente envolvem técnicas de maior custo operacional, trabalhosas e demoradas.

8 ANÁLISE DE MEDICAMENTO COM O IFA MISOPROSTOL

O misoprostol como colocado na introdução é um IFA de interesse forense devido ao seu uso como abortivo. As formulações farmacêuticas que contêm esse IFA compreendem comprimidos com uma concentração máxima de 0,200 mg do princípio ativo (ANVISA, 2023C).

Representam obstáculos significativos para a análise dessa substância em materiais apreendidos: a baixa concentração de IFA por comprimido, baixo coeficiente de extinção e sua degradação pela umidade (MANIKYA RAO *et al.*, 2013; SZPOT; WACHEIKO ; ZAWADZKI, 2022). Portanto, como forma de melhorar a identificação de misoprostol, foram adotadas técnicas de ionização ambiente em MS, associadas à derivatização química *on-line* com reação de formação de oximas (Figura 45). A derivatização pode auxiliar no aumento da sensibilidade da técnica, permitindo tanto a detecção de substâncias em concentrações mais baixas, como também reduzindo a quantidade de amostra necessária na análise (MANIKYA RAO *et al.*, 2013).

As oximas são casos particulares de iminas e, quando apresentam como substituinte um grupo hidroxila ligado ao nitrogênio, possuem a seguinte fórmula geral $RR'C=N-OH$. Podem apresentar estereoisomeria do tipo E e Z quando os radicais (R e R') ligados ao carbono são substituintes diferentes (ARAÚJO; GONÇALVES, 2015; SOUZA, 2012). No presente estudo, foram realizadas reações de formação de oximas a partir de hidroxilamina com misoprostol, originando uma cetoxima (Figura 45). Nesse tipo de reação química, a taxa de formação da oxima depende do pH do meio, pois a hidroxilamina NH_2OH , quando em pH abaixo de 4, tende a formar o seu ácido conjugado $[NH_3OH]^+$, o qual não ataca o substrato (ARAÚJO; GONÇALVES, 2015).

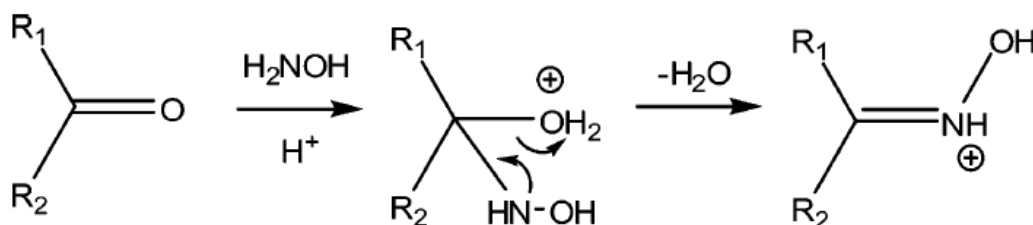


Figura 45. Mecanismo da reação de derivatização química de uma cetona com hidroxilamina para formação de oxima. Fonte: HUANG *et al.*, 2007

A reação citada foi utilizada com sucesso por HUANG *et al.* (2007) na derivatização química *on-line* de esteroides anabolizantes em urina para análise por DESI-MS. Com o objetivo de avaliar a aplicabilidade das técnicas de PS-MS e WT-MS em associação à derivatização química *on-line* para a identificação de misoprostol foram conduzidos testes empregando variações nas condições de análise. De acordo com o mecanismo proposto, a reação química deve ocorrer entre a carbonila cíclica do analito e a hidroxilamina.

8.1 Materiais e métodos

8.1.1 Reagentes

Foram utilizados os seguintes reagentes: metanol grau HPLC (Honeywell, USA) ácido fórmico grau aproximado 96% (Tedia, USA), água ultra-pura (Purelab Flex Elga Lab Water, UK), acetato de sódio (Merck, GE); cloridrato de hidroxilamina (Sigma, BR) e ácido acético glacial (Vetec, BR). Os substratos para aplicação das amostras foi papel de filtro qualitativo de diâmetro 90mm, 80G, porosidade de 44 μ m (Fitec, BR) e palitos de dente, marca Fiat Lux (importado por Swedish Match do Brasil, China), adquiridos em mercado local.

8.1.2 Preparo de soluções

Metanol foi utilizado para dissolução das amostras e como solvente de ionização. Foram testadas duas concentrações para as amostras, partindo do pó de comprimidos com 0,2 mg de IFA. A primeira, a partir da diluição de 100 mg do pó em 1,0 ml de solvente (100 g L⁻¹), agitada em vórtex por dois minutos e centrifugada a 10.000 rpm por um minuto. A segunda, a partir da diluição de 100 μ L da primeira solução diluída para 1 ml (10 g L⁻¹). O líquido sobrenadante foi aplicado em diferentes volumes no substrato para teste. O solvente de ionização foi acidificado com ácido acético 0,05% e 5% (v/v) ou com ácido fórmico 1% e 5% (v/v).

A solução derivatizante foi preparada com cloridrato de hidroxilamina 5% (m/v), acetato de sódio 5% (m/v) em metanol:água (3:1) e foi acidificada com ácido acético

0,05% (v/v). O tempo de reação entre derivatizante e a amostra testado foi de 1, 2, 3 e 7 minutos.

8.1.3 Instrumentação

Foram realizadas análises de WT-MS e de PS-MS, no sistema de cromatografia Shimadzu Proeminence acoplado ao espectrômetro de massas Shimadzu LCMS 8030 com analisador de massas do tipo triplo quadrupolo. Para todos os testes, as condições usadas no espectrômetro de massas foram as seguintes: temperatura da linha de desolvatação, 250 °C; temperatura do bloco de aquecimento, 400 °C; pressão do gás (Ar) usado para colisão induzida na dissociação (CID) 230 kPa voltagem da interface 4.5 kV, corrente da interface 0,9 μ A, voltagem do detector 2,08 kV. As amostras foram analisadas em modo positivo *full scan* (modo em Q3, com varredura na faixa entre 120 e 500 m/z).

Para análise por WT-MS e por PS-MS, foi utilizada uma fonte de ionização construída no laboratório, conforme ilustrado na Figura 34 do capítulo 5. Foram utilizados 10 μ L de solvente de ionização. O tempo de aquisição de dados foi de 1 minuto, com a realização de leituras de branco entre as amostras. As análises foram realizadas de forma qualitativa com aquisição e processamento de dados pelo software Shimadzu LabSolutions[®]. Alguns dos espectros, plotados no programa Origin[®], são apresentados e discutidos a seguir.

8.2 Resultados e discussão do capítulo

Análises preliminares indicaram que o modo de íon positivo era o mais adequado para a identificação dos sinais de interesse. O misoprostol possui massa molar de 364 g mol⁻¹, logo o íon [M+H]⁺ tem m/z 365.

A solução da amostra mais diluída (10 g L⁻¹) não apresentou viabilidade para a identificação do analito. Dessa forma, os testes foram conduzidos para a solução de concentração 100 g L⁻¹. Ressalta-se que essas concentrações são referentes à amostra bruta (comprimido pulverizado). O espectro de massas obtido por PS-MS sem adição do derivatizante é mostrado na Figura 46. O solvente de ionização foi metanol acidificado com ácido fórmico 1% (v/v).

Na avaliação do solvente de ionização, o metanol acidificado com ácido fórmico 1% (v/v) demonstrou melhor desempenho, seguido do mesmo ácido na concentração 5% (v/v).

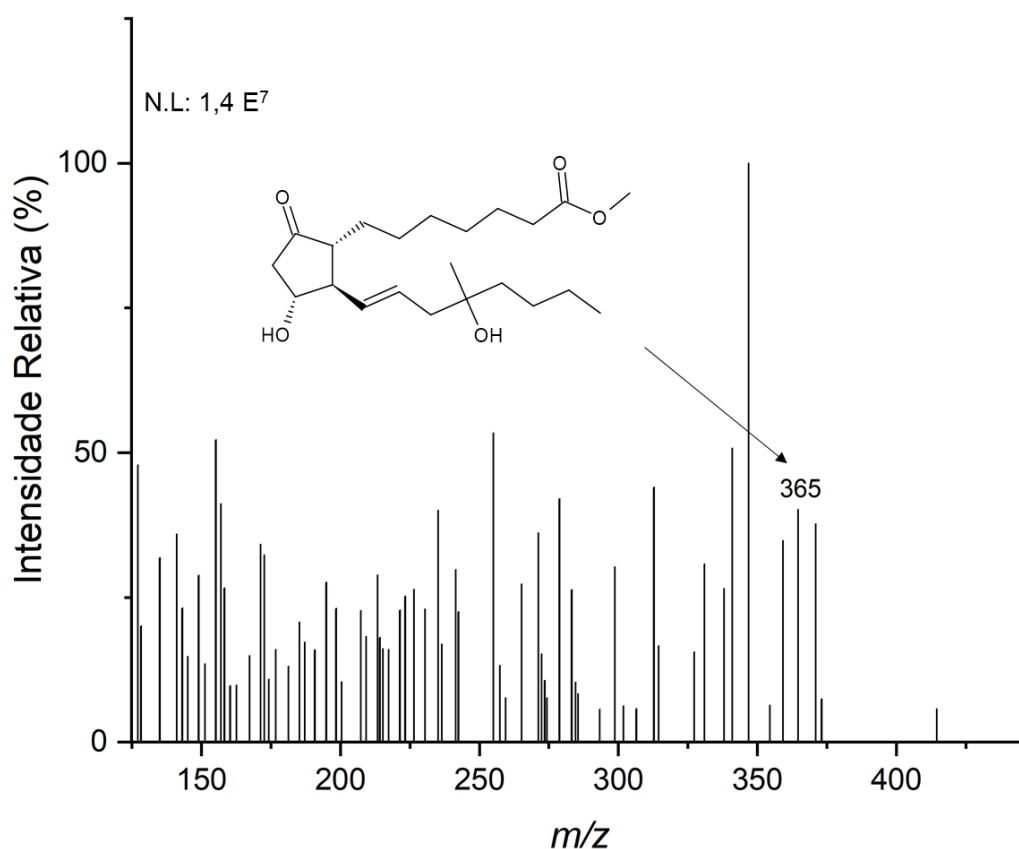


Figura 46. Espectro de massas de misoprostol por PS-MS sem derivatização.

Pela análise visual do espectro de massas, nota-se a baixa intensidade relativa do íon de m/z 365 e a presença de muitos íons interferentes.

A derivatização foi testada como forma de melhorar a intensidade relativa para o íon de identificação do analito derivatizado de m/z 380, assim ele foi monitorado junto do sinal de m/z 365. A seguir, estão apresentados os espectros da solução do analito com adição de derivatizante por PS-MS e por WT-MS. Os resultados estão ilustrados na Figura 47 A e B, respectivamente. Em ambos os casos, a proporção entre a solução do analito e do derivatizante foi de 1:1 (v/v), e o tempo de reação foi de três minutos.

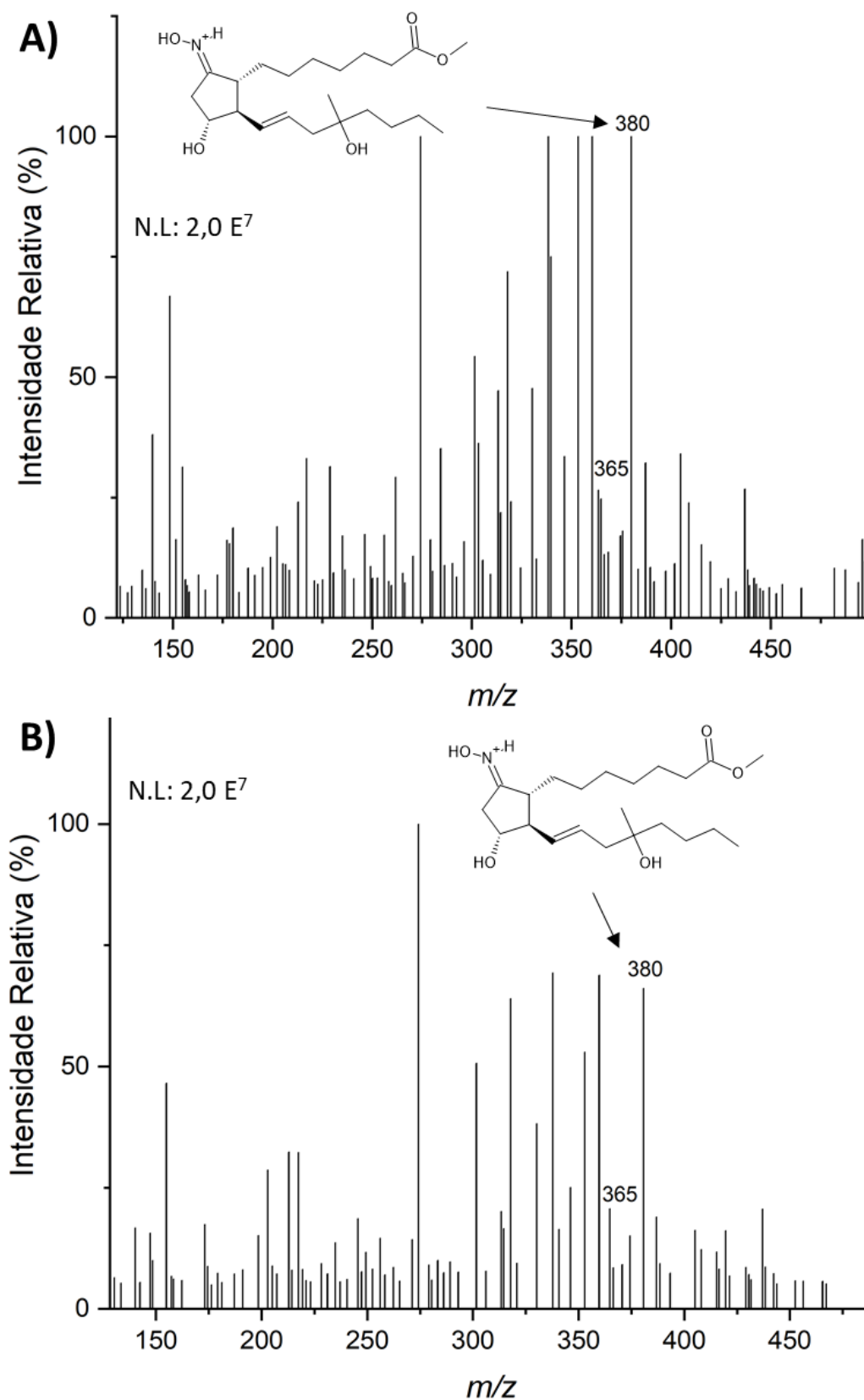


Figura 47. Espectros de massas de misoprostol com derivatização para formação de oxima no tempo de reação de 3 minutos obtidos por. A) PS-MS B) WT-MS.

As análises realizadas com papel cromatográfico como substrato apresentaram um desempenho superior, em termos de intensidade relativa do íon de interesse, em comparação com aquelas que utilizaram palito de madeira. Essa observação pode estar relacionada à estrutura física do substrato, em que o papel, devido à sua forma resulta em uma maior área superficial, logo proporciona um maior contato entre o derivatizante e a amostra.

Foram realizadas variações nas condições de análise para avaliar seu impacto na formação do produto reacional, incluindo a proporção das soluções na reação de derivatização. Foi observado que a proporção de 1:1 (v/v) apresentou um melhor desempenho quando comparado com outras proporções (Figura 48).

Ao avaliar o tempo de reação utilizando a diferença entre a intensidade relativa do analito protonado e a intensidade do analito derivatizado protonado como indicador de conversão, foi constatado que os tempos de um, dois, três e sete minutos apresentaram uma boa formação do produto reacional, com desempenho acima de 65% para o indicador. Dessa forma o tempo de um minuto é suficiente para o estabelecimento do produto reacional.

Testes complementares são necessários para observar a influência de outras condições na obtenção do produto reacional como a possibilidade de leitura imediata após a aplicação das soluções no substrato, influência da temperatura e degradação da solução do analito.

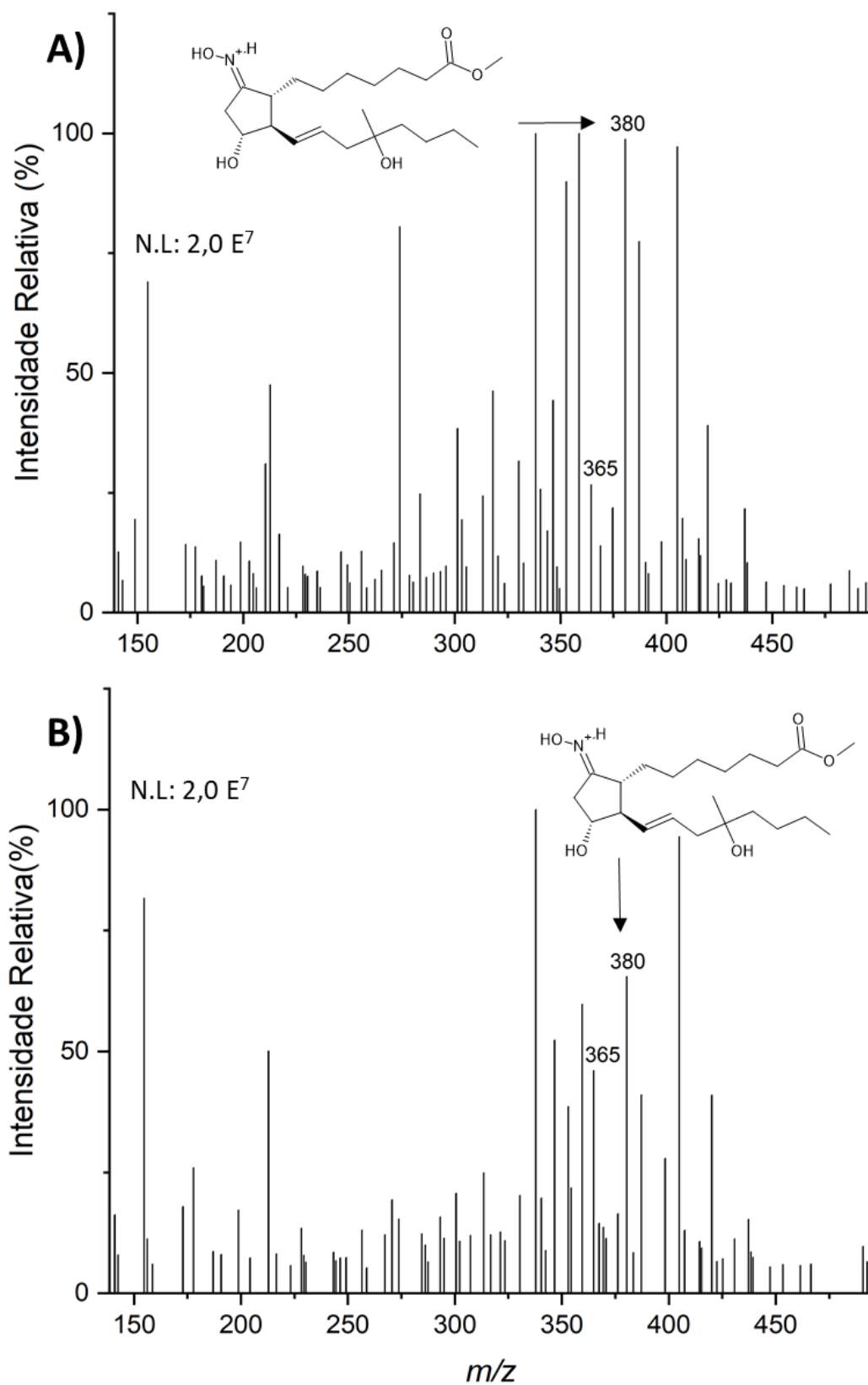


Figura 48. Espectros de massas de misoprostol com derivatização para formação de oxima obtido por PS-MS no tempo de reação de 1 minuto com proporção de analito derivatizante. A) 1:1 e B) 1:2.

8.3 Conclusão do capítulo

A derivatização química *on-line* mostrou-se uma boa opção para melhorar a identificação do analito, aumentando a intensidade do íon de interesse. Estudos futuros serão realizados para avaliar as concentrações mínimas passíveis de detecção usando o método de derivatização.

As técnicas de PS-MS e WT-MS, apresentaram bom desempenho e fácil aplicabilidade. No entanto, testes complementares são necessários para aprimorar a condição de análise.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O combate aos medicamentos falsificados e de baixa qualidade é um desafio de saúde e segurança pública que precisa ser tratado de maneira articulada. No enfrentamento desse desafio, a química forense contribui principalmente com a caracterização do material apreendido e o desenvolvimento de métodos de análise rápidos, de fácil aplicação, baixo custo, boa sensibilidade. Neste sentido, este trabalho compilou informações de maneira a caracterizar o material enviado para exame pericial e desenvolveu metodologias analíticas de espectrometria de massas com ionização ambiente aplicáveis ao laboratório da STFQL.

O perfil dos medicamentos apreendidos e periciados em MG com detalhamento de suas classes farmacológicas indicou o crescimento de demanda por análises para medicamentos de “estilo de vida”. A avaliação da rotulagem dos anabolizantes indicou que mais da metade das amostras correspondiam a medicamentos de baixa qualidade e/ou falsificados. Logo, essas amostras expõem a risco a saúde do paciente por prováveis efeitos adversos, interações medicamentosas desconhecidas e agravamento do quadro clínico. As informações compiladas podem ser utilizadas no planejamento de ajustes nos métodos analíticos do laboratório da STFQL, bem como no delineamento de políticas públicas de saúde e segurança.

Os métodos desenvolvidos utilizando a espectrometria de massas com ionização ambiente, representada por LTP-MS, PS-MS e WT-MS, indicam que essa é uma excelente ferramenta para as análises de interesse forense apresentadas com suas limitações. A possibilidade de manipulação da amostra durante o processo traz versatilidade a seus modos de amostragem e possibilita o aquecimento da amostra ou a derivatização do analito de maneira *on-line*.

O trabalho desenvolvido até o presente momento tem, como perspectiva futura, a quantificação de anabolizantes para o conhecimento da quantidade de amostras correspondem a anabolizantes cuja dosagem é abaixo da informada na rotulagem. Outra perspectiva futura é a análise de identificação de misoprostol em amostras não apreendidas e a ampliação das condições de testagem na sua derivatização. Finalmente, a divulgação e disponibilização das informações compiladas por esse trabalho para órgãos de saúde e segurança pública.

REFERÊNCIAS

ABRAFARMA. Varejo farmacêutico mantém alta de ecommerce e delivery. **Abrafarma**, 2022. Disponível em: <https://www.abrafarma.com.br/noticias/varejo-farmacutico-mantem-alta-de-ecommerce-e-delivery>. Acesso em: 2023 fev 27.

AGÊNCIA ONU. Parceria pode levar 2 bilhões de doses da vacina contra Covid-19 a 165 países., 2020. Disponível em: <https://news.un.org/pt/story/2020/07/1720461>. Acesso em: 09 dez. 2020.

AHMED, N. *et al.* Over-the-Counter Herbal Weight Loss Supplements in Egypt: Label Claim, Microbiological and Pharmaceutical Quality, and Safety Assessments. **Medical Principles and Practice**, v. 28, p. 167-177, 2019.

ALLEN JR, L. V.; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H. C. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. nona. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

AMES, S. J.; SOUZA, D. Z. Falsificação de medicamentos no Brasil. **Revista Saúde Pública**, v. 46, p. 154-159, 2012.

ANVISA. RDC N° 17/2001, 2001. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2001/rdc0017_12_01_2001.html. Acesso em: 20 dez. 2020.

ANVISA. RDC 44/2009, 2009A. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2009/rdc0044_17_08_2009.pdf. Acesso em: 09 out. 2023.

ANVISA. RDC N° 71/2009, 2009B. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2009/res0071_22_12_2009.html. Acesso em: 2020 dez. 28.

ANVISA. RDC N° 4/2009, 2009C. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2009/res0004_10_02_2009.html. Acesso em: 15 jan. 2021.

ANVISA. **Cartilha O que devemos saber sobre medicamentos**. [S.l.]. 2010A.

ANVISA. RDC N° 18/2010, 2010B. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0018_27_04_2010.html. Acesso em: 22 fev. 2021.

ANVISA. RDC N° 26/2014, 2014. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0026_13_05_2014.pdf. Acesso em: 20 jan. 2021.

ANVISA. **Farmacopeia Brasileira**. 6ª. ed. [S.l.]: [s.n.], v. 1, 2019A. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira/volume-1-fb6-com-capa.pdf>. Acesso em: 09 jun. 2023.

ANVISA. **Farmacopeia Brasileira**. 6^a. ed. [S.l.]: [s.n.], v. 2, 2019B. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira/6a-edicao-volume-2>. Acesso em: 11 abr. 2023.

ANVISA. **Formulário de fitoterápicos**. [S.l.]: [s.n.], 2021A. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/formulario-fitoterapico/2023-fffb2-1-er-2-atual-final-versao-com-capa-em-word-25-abr-2023.pdf>. Acesso em: 30 abr. 2023.

ANVISA. RDC N^o 471/2021, 2021B. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-471-de-23-de-fevereiro-de-2021-304923190>. Acesso em: 12 abr. 2023.

ANVISA. Instrução Normativa N^o 86/2021, 2021C. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/instrucao-normativa-in-n-86-de-12-de-marco-de-2021-309013946>. Acesso em: 22 mar. 2021.

ANVISA. **Cartilha de orientações sobre o uso de fitoterápicos e plantas medicinais**. [S.l.]: [s.n.], 2022A. Disponível em: www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/publicacoes-sobre-medicamentos/orientacoes-sobre-o-uso-de-fitoterapicos-e-plantas-medicinais.pdf. Acesso em: 22 mar. 2023.

ANVISA. RDC N.º 708/2022, 2022B. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_708_2022_.pdf/9e40f04a-403e-483a-8f9d-eae923ae9663. Acesso em: 21 dez. 2022.

ANVISA. RDC N^o 816/2023, 2023A. Disponível em: https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6656143/RDC_816_2023_.pdf/910deb66-09cf-467f-8e36-d7bcb706ab9a. Acesso em: 09 out. 2023.

ANVISA. Bula Durateston®, 2023B. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351243619201703/>. Acesso em: 13 abr. 2023.

ANVISA. Consulta por princípio ativo: Misoprostol, 2023C. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/250000139349919/?substancia=6378>. Acesso em: 20 mai. 2023.

ARAÚJO, C. R. M.; GONÇALVES, A. A. Oximas: Propriedades Químicas, Métodos de Preparação e Aplicações na Síntese de Grupos Funcionais Nitrogenados. **Revista Virtual Química**, v. 7, n. 4, p. 1469-1495, 2015.

BERNARDO, N. P. *et al.* Caffeine and other adulterants in seizures of street cocaine in Brazil. **International Journal of Drug Policy**, v. 14, p. 331-334, 2003.

BERNEIRA, L. M. *et al.* Application of differential scanning calorimetry in the analysis of apprehended formulations of anabolic androgenic steroids. **Forensic Science International**, v. 296, p. 15-21, 2019.

BERNEIRA, L. M. *et al.* Analytical approaches applied to the analysis of apprehended formulations of anabolic androgenic steroids. **Drug Testing and Analysis**, v. 12(9), p. 1264-1273, 2020.

BIZIMANA, T. *et al.* Quality of oxytocin and misoprostol in health facilities of Rwanda. **PLoS ONE**, v. 16, n. 1, p. e0245054, 2021.

BOGUSZ, M. J. *et al.* Application of LC–ESI–MS–MS for detection of synthetic adulterants in herbal remedies. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 41, p. 554-564, 2006.

BRAILSFORD, A. D. *et al.* IRMS delta values (13C) of nandrolone and testosterone products available in the UK: implications for anti-doping. **Drug Testing and Analysis**, v. 10, p. 1722-1727, 2018.

BRASIL. Lei N° 2848/1940 artigos 124-128, 1940. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto-lei/del2848compilado.htm.

BRASIL. Lei N° 6.360/1976, 1976. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l6360.htm. Acesso em: 15 fev. 2021.

BRASIL. Portaria N.º344/1998. **Ministério da Saúde**, mai. 1998A. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/1998/prt0344_12_05_1998_rep.html. Acesso em: 27 dez. 2020.

BRASIL. Lei N° 9.677/1998, 1998B. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L9677.htm. Acesso em: 20 fev. 2021.

BRASIL. Lei N° 9.782/1999, 1999. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9782.htm. Acesso em: 02 jan. 2021.

BRASIL. Lei N° 9.965/2000, 2000. Disponível em: http://planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L9965.htm. Acesso em: 20 jan. 2021.

BRASIL. Lei N° 13.410/2016, 2016. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2015-2018/2016/lei/L13410.htm. Acesso em: 20 set. 2020.

CASSANO, L. Polícia prende em SP cinco suspeitos de vender remédio falsificado contra câncer, mar. 2020. Disponível em: <https://g1.globo.com/sp/sao-paulo/noticia/2020/03/17/policia-prende-em-sp-cinco-suspeitos-de-vender-remedio-falsificado-contracancer.ghtml>. Acesso em: 2023 jun. 08.

CFF. Resolução N° 621/2016. **Conselho Federal de Farmácia**, 2016. Disponível em: [https://www.cff.org.br/userfiles/file/document\(9\).pdf](https://www.cff.org.br/userfiles/file/document(9).pdf). Acesso em: 17 dez. 2021.

CHU, K. O. *et al.* Method to determine stability and recovery of carboprost and misoprostol in infusion preparations. **Journal of Chromatography B**, v. 857, n. 1, p. 83-91, 2007.

COIMBRA, M. A. *et al.* Mass spectrometry determination of seized oil-based anabolic-androgenic steroids products. **Forensic Science International**, v. 328, p. 111012, 2021.

COREN. Parecer N° 010/2020, 2020. Disponível em: <https://portal.coren-sp.gov.br/wp-content/uploads/2020/09/Parecer-010.2020-Administra%C3%A7%C3%A3o-de-medicamento-via-intramuscular.pdf>. Acesso em: 20 jan. 2021.

DASTJERDI, A. G. *et al.* Principal component analysis of synthetic adulterants in herbal supplements advertised as weight loss drugs. **Complementary Therapies in Clinical Practice**, v. 31, p. 236-241, 2018.

DE CARVALHO, L. M. *et al.* Pulsed amperometric detection (PAD) of diuretic drugs in herbal formulations using a gold electrode following ion-pair chromatographic separation. **Journal of Solid State Electrochemistry**, p. 1601-1608, 2013.

DE LA TORRE, X. *et al.* 13C:12C Isotope ratio MS analysis of testosterone, in chemicals and pharmaceutical preparations. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 24, p. 645–650, 2001.

DE MOURA, F. *et al.* Overview of the seized and examined pharmaceutical in the state of Minas Gerais-Brazil by the Civil Police from 2017 to 2022: a fundamental analysis of the recent impact over the drugs market. **Journal of Forensic Science**, 2023.

DE SILVA, I. W. *et al.* A comparative study of microporous polyolefin silica-based paper and cellulose paper substrates utilizing paper spray-mass spectrometry in drug analysis. **Analytical Methods**, v. 11, p. 3066–3072, 2019.

DECONINCK, E. *et al.* Detection of sibutramine in adulterated dietary supplements using attenuated total reflectance-infrared spectroscopy. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 100, p. 279-283, 2014.

DEWIK, P. **Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach**. 3ª Edição. ed. [S.l.]: John Wiley & Sons Ltd, 2009. p. 296-298.

DOUÉ, M. *et al.* Direct analysis in real time-high resolution mass spectrometry (DART-HRMS): a high throughput strategy for identification and quantification of anabolic steroid esters. **Drug Testing and Analysis**, v. 7, p. 603-608, 2015.

EMA. European Medicines Agency. Falsified medicines: overview., 2023. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/falsified-medicines-overview>. Acesso em: 08 jun. 2023.

ESTADÃO. Há quase uma década, o caso da pílula de farinha, 2007. Disponível em: <https://www.estadao.com.br/emails/ha-quase-uma-decada-o-caso-da-pilula-de-farinha/>. Acesso em: 2023 jun. 10.

EUROPOL. Authorities take medicines and doping substances worth over EUR 40 million off the market., dez. 2022. Disponível em: <<https://www.europol.europa.eu/media-press/newsroom/news/authorities-take-medicines-and-doping-substances-worth-over-eur-40-million-market>>. Acesso em: 08 jun. 2023.

FABRESSE, N. *et al.* Analysis of pharmaceutical products and dietary supplements seized from the black market among bodybuilders. **Forensic Science International**, v. 322, n. 110771, 2021.

FAVRETTO, D. *et al.* When color fails: Illicit blue tablets containing anabolic androgen steroids. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 83, p. 260-264, 2013.

FEINMANN, J. Eating disorders during the covid-19 pandemic. **the BMJ**, v. 374, n. 1787, 19jul. 2021.

FIROZIAN, F. *et al.* Adulteration of the Herbal Weight Loss Products by the Illegal Addition of Synthetic Antiobesity Medications: A Pilot Study. **Journal of Obesity**, v. 2021, p. 9968730, 2021.

G1 BA. Jovens correm risco de amputação após uso de anabolizantes na Bahia, 2013. Disponível em: <http://g1.globo.com/bahia/noticia/2013/04/fica-quieto-disse-dono-de-academia-sobre-relato-de-filho-suspeito-na-ba.html>. Acesso em: 20 jan. 2021.

GEN KANAYAMA, M. D.; HARRISON, G.; POPE JR, M. D. History and epidemiology of anabolic androgens in athletes and nonathletes. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 464, p. 4-13, 2018.

GEORGE, A. **Drugs in Sport**. segunda. ed. London: E & FN Spon, 1996.

GIRISH, P. *et al.* Screening of Weight-Loss Herbal Products for Synthetic Anti-Obesity Adulterants: A Target-Oriented Analysis by Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry. **Journal of Dietary Supplements**, v. 18, n. 1, p. 92-104, 2021.

GONZALO-LUMBRERAS, R.; GARCIA-MIGUENS, M. A.; IZQUIERDO-HORNILLOS, R. HPLC method development for Testosterone Propionate and cypionate in oil-based injectables. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 38, n. 4, p. 757-762, 2005.

GRANDO, J. G. O remédio genérico virou doença para os laboratórios. **Revista Exame**, 2013. Disponível em: <https://exame.com/revista-exame/o-remedio-generico-virou-doenca-para-os-laboratorios/>. Acesso em: 20 jan. 2021.

GUNAYDIN, P. G. *et al.* Herbal weight loss pill overdose: Sibutramine hidden in pepper pill. **Case Reports in Emergency Medicine**, p. 213874, 2015.

GUTIN, B. Figura Anabolizante ampola, 2017. Disponível em: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Ampola_Durateston.jpg. Acesso em: 30 jun. 2023.

HACHEM, R. *et al.* Proton NMR for detection, identification and quantification of adulterants in 160 herbal food supplements marketed for weight loss. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 124, p. 34-47, 2016.

HAGEN, N.; KHULUZA, F.; HEIDE, L. Quality, availability and storage conditions of oxytocin and misoprostol in Malawi. **BMC Pregnancy Childbirth**, v. 184, n. 20, 2020.

HARPER, J. D. *et al.* Low-Temperature Plasma Probe for Ambient Desorption Ionization. **Analytical Chemistry**, v. 80, n. 23, p. 9097-9104, 2008.

HAYUN, H.; MAGGADANI, B. P.; AMALINA, N. Determination of sibutramine adulterated in herbal slimming products using TLC densitometric method. **Indonesian Journal of Pharmacy**, v. 27, n. 15, 2016.

HEINSVIG, P. J.; NIELSEN, L. S.; LINDHOLST, C. Development of a method using gas chromatography–mass spectrometry for profiling of oil-based androgenic anabolic steroid products. **Journal of Chromatography**, v. 1620, n. 460989, 2020.

HENRIQUE, A. “Efeito zumbi”: droga K tem até anestésico e anabolizante de cavalo. **Metrópoles**, 2023. Disponível em: <https://www.metropoles.com/sao-paulo/efeito-zumbi-droga-k-tem-ate-anestesico-e-anabolizante-de-cavalo>. Acesso em: 08 jun. 2023.

HOFFMAN, E.; STROOBANT, V. **Mass Spectrometry – Principles and applications**. 3. ed. Chichester: John Wiley & Sons Inc, 2007.

HU, B. *et al.* Electrospray Ionization Using Wooden Tips, v. 83, p. 8201–8207, 2011.

HU, B. *et al.* Rapid detection of adulterated drugs in herbal dietary supplements by wooden-tip electrospray ionization mass spectrometry. **Analytical Methods**, v. 8, p. 6840-6846, 2016.

HU, B.; YAO, Z. Electrospray ionization mass spectrometry with wooden tips: A review. **Analytica Chimica Acta**, v. 1209, p. 339136, 2022.

HUANG, G. *et al.* Rapid Screening of Anabolic Steroids in Urine by Reactive Desorption Electrospray Ionization. **Analytical Chemistry**, v. 79, p. 8327-8332, 2007.

HUML, L. *et al.* Stanazolol derived ELISA as a sensitive forensic tool for the detection of multiple 17 α -methylated anabolics. **Steroids**, p. 155:108550, 2020.

IFA, D. R. *et al.* Forensic applications of ambient ionization mass spectrometry. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 394, p. 1995–2008, 2009.

INGIZZA, C. Vendas online no Brasil crescem 47% no 1º semestre, maior alta em 20 anos. **Revista Exame**, 2020. Disponível em: . Acesso em: 20 jan. 2021.

INTERPOL. Online sale of fake medicines and products targeted in INTERPOL operation. **Interpol**, 2016. Disponível em: <https://www.interpol.int/News-and-Events/News/2016/Online-sale-of-fake-medicines-and-products-targeted-in-INTERPOL-operation>. Acesso em: 2021 jan. 10.

KAUPPILA, T. J. *et al.* Desorption atmospheric pressure photoionization–mass spectrometry in routine analysis of confiscated drugs. **Forensic Science International**, v. 210, n. 1-3, p. 206-212, 2011.

KERRIGAN, S.; LINDSEY, T. Fatal caffeine overdose: Two case reports. **Forensic Science International**, v. 153, n. 1, p. 67-69, 2005.

KICMAN, A. T.; GOWER, D. B. Anabolic steroids in sport: biochemical, clinical and analytical perspectives. *Annals of Clinical Biochemistry*. **International Journal of Laboratory Medicine**, v. 40, p. 321-356, 2003.

KIM, H. J. *et al.* Monitoring of 29 weight loss compounds in foods and dietary supplements by LC-MS/MS, *Food Additives & Contaminants: Part A*, 31:5, 777-783. **Food Additives & Contaminants: Part A**, v. 31, n. 5, p. 777-783, 2014.

KINTZ, P. A new series of hair test results involving anabolic steroids. **Toxicologie Analytique et Clinique**, v. 29, p. 320-324, 2017.

KOZLIK, P.; TIRCOVA, B. Development of the fast, simple and fully validated high performance liquid chromatographic method with diode array detector for quantification of testosterone esters in an oil-based injectable dosage form. **Steroids**, v. 115, p. 34-39, 2016.

KU, Y.-R. *et al.* Analysis of synthetic anti-diabetic drugs in adulterated traditional Chinese medicines by high-performance capillary electrophoresis. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 33, n. 2, p. 329-334, 2003.

LAN DER LAN. Lan Der Lan Brasil Produtos, 10 mai. 2023. Disponível em: <https://landerlan.com.br/produtos>. Acesso em: 13 abr. 2023.

LIANG, Q. *et al.* A Rapid Screening Method for Sibutramine Hydrochloride in Natural Herbal Medicines and Dietary Supplements. **International Journal of Analytical Chemistry**, p. 8889423, 2021.

LINHARES, A. L. F. A. **Deteção de esteroides anabólicos androgênicos e seus produtos de biotransformação em dried urine spots por ionização por paper spray acoplada à espectrometria de massas (PS-MS)**. São Paulo. 2020.

LIU, Y. *et al.* Rapid screening of active ingredients in drugs by mass spectrometry with low-temperature plasma probe. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 395, p. 591-599, 2009.

LOPES, J. M. *et al.* High use of psychotropic drugs during the COVID-19 pandemic: an analysis based on epidemiological surveys. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 8, 2022. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/31180>. Acesso em: 06 fev. 2023.

MACHADO, Y. **Relato do perito criminal Yuri Machado que possui atuação na Seção Técnica de Física e Química Legal em Belo Horizonte**. Belo Horizonte. 2019.

MACHADO, Y. **Perfil das novas substâncias psicoativas (nsp) no estado de minas gerais: identificação, caracterização e quantificação de amostras apreendidas**. Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte. 2020. Tese de Doutorado (Química).

MAGALHÃES, E. J. *et al.* Avaliação da composição da cocaína de rua apreendida em duas regiões do Brasil. **Science & Justice**, v. 53, n. 4, p. 225-232, 2013.

MANIKYA RAO, T. *et al.* Development and validation of simple and very sensitive HPLC method with UV detection for Misoprostol- 0.1 mg tablets. **World Journal of Pharmaceutical Research**, v. 2, n. 2, p. 410-421, 2013. Disponível em: https://wjpr.s3.ap-south-1.amazonaws.com/article_issue/13621309657%20WJPR%20326.pdf.

MARTÍNEZ-JARQUÍN, S.; WINKLER, R. Low-temperature plasma (LTP) jets for mass spectrometry (MS): Ion processes, instrumental set-ups, and application examples. *TrAC. Trends in Analytical Chemistry*, v. 89, p. 133-145, 2017.

MEHTA, J. *et al.* Development & validation of an in vitro dissolution method with HPLC analysis for misoprostol in formulated dosage form. *Analytical Methods*, v. 2, n. 1, p. 72-75, 2010.

MIGUITA, A. G. C. *et al.* Screening method for the characterization of anabolic steroids seized in Brazil using paper spray mass spectrometry and chemometric tools. *Journal of Mass Spectrometry*, v. 57, n. 10, p. e4886, 2022.

MSD. Manual MSD para profissional de saúde., mai 2022. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/farmacologia-cl%C3%ADnica/conceitos-em-farmacoterapia/efic%C3%A1cia-e-seguran%C3%A7a-dos-f%C3%A1rmacos>. Acesso em: 10 jun. 2023.

MÜLLER, M. Papel da indústria farmacêutica na segurança dos medicamentos. *ICTQ*, 2021. Disponível em: <https://ictq.com.br/industria-farmaceutica/736-o-papel-da-industria-farmaceutica-na-seguranca-dos-medicamentos#:~:text=O%20escopo%20maior%20de%20um,RAMs%20%E2%80%93%20Rea%C3%A7%C3%A3o%20Adversa%20a%20Medicamentos.%3E>. Acesso em: 15 fev. 2021.

NASRI, F. O envelhecimento populacional no Brasil. *Einstein*, São Paulo, v. v.6, n. n.1, p. S4-S6, 2008. Disponível em: <http://apps.einstein.br/revista/arquivos/PDF/833-Einstein%20Suplemento%20v6n1%20pS4-6.pdf>. Acesso em: 29 maio 2023.

NEVES, D. B. J. *et al.* Detection of Counterfeit Durateston® Using Fourier Transform Infrared Spectroscopy and Partial Least Squares. Discriminant Analysis. *Journal of Brazilian Chemical Society*, v. 28, n. 7, p. 1288-1296, 2017A.

NEVES, D. B. J.; CALDAS, E. D. GC–MS quantitative analysis of black market pharmaceutical products containing anabolic androgenic steroids seized by the Brazilian Federal Police. *Forensic Science International*, v. 275, p. 272-281, 2017B.

NOGUEIRA, E. V. N. G. Falsificação de medicamentos e a Lei n. 11.903/09: aspectos legais e principais implicações. *Revista de Direito Sanitário*, São Paulo, v. 12, n. 2, p. 112-139, 2011.

NUCLEAR. Figura Anabolizante comprimido, 2014. Disponível em: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Winstrol_tablets.JPG. Acesso em: 30 jun. 2023.

OMS. *Assembleia Mundial da Saúde de 2017. Apêndice 3. Anexo ao documento A70/23*. [S.l.]. 2017.

OMS. *Estudo sobre o impacto na saúde pública sociedade e economia dos produtos médicos de qualidade inferior e falsificados [A study on the public health and socioeconomic impact of substandard and falsified medical products]*. Genebra. 2018A. (Licença: CC BY-NC-SA 3.0 IGO).

OMS. **Sistema Mundial de Vigilância e Monitorização da OMS para os produtos médicos de qualidade inferior e falsificados [Global Surveillance and Monitoring System for substandard and falsified medical products]**. Genebra. 2018B. (Licença: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.).

OMS. **Recommendations: uterotonics for the prevention of postpartum haemorrhage**. [S.l.]. 2018C.

OMS. Quality Assurance of Medicines Terminology Database., 2019. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/quality-assurance-of-medicines-terminology-database>. Acesso em: 09 jun. 2023.

OMS. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2021. **ATC**, 2021. Disponível em: https://www.whocc.no/filearchive/publications/2021_guidelines_web.pdf. Acesso em: 22 fev 2021.

OMS. International Pharmacopoeia, n. 11, 2022. Disponível em: <https://digicollections.net/phint/2022/index.html#d/b.6>. Acesso em: 11 abr. 2023.

OPAS. **Diretrizes para desenvolvimento de medidas de combate a medicamentos falsificados [Counterfeit drugs: guidelines for the development of measures to combat counterfeit drugs]**. Tradução Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília. 2005.

OPAS. Nova pesquisa da OMS revela que um em cada 10 produtos médicos em países de baixa e média renda tem baixa qualidade ou é falsificado, 2017. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/28-11-2017-nova-pesquisa-da-oms-revela-que-um-em-cada-10-produtos-medicos-em-paises-baixa>. Acesso em: 27 jan. 2021.

PAGÉS, G. *et al.* Evaluation of a Benchtop Cryogen-Free Low-Field 1H NMR Spectrometer for the Analysis of Sexual Enhancement and Weight Loss Dietary Supplements Adulterated with Pharmaceutical Substances. **Analytical Chemistry**, v. 86, n. 23, p. 11897-11904, 2014.

PASCALI, J. P. *et al.* Application of HRAM screening and LC–MS/MS confirmation of active pharmaceutical ingredient in “natural” herbal supplements. **Forensic Science International**, v. 286, p. e28-e31, 2018.

PELLEGRINI, M. *et al.* A simple toxicological analysis of anabolic steroid preparations from the black Market. **Annales de Toxicologie Analytique**, v. 24, n. 2, p. 67-72, 2012.

PF. PF apreende grande quantidade de anabolizantes sem registro no RJ., 26 jun. 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/pf/pt-br/assuntos/noticias/2023/06/pf-apreende-grande-quantidade-de-anabolizantes-sem-registro-no-rj>. Acesso em: 28 jun. 2023.

PODER 360. OMS pede investigação sobre mortes causadas por xarope para tosse. **Poder 360**, 2023. Disponível em: <https://www.poder360.com.br/internacional/oms-pede-investigacao-sobre-mortes-causadas-por-xarope-para-tosse/>. Acesso em: 10 jun. 2023.

PORTIOLLI, C. Y. Fitoterapia Chinesa: O que é, como funciona e para que serve. **Centro de Estudo Integrado de Medicina Chinesa (CEIMEC)**, 2023. Disponível em: <https://www.ceimec.com.br/acupuntura/fitoterapia-chinesa/>. Acesso em: 30 jun. 2023.

PROGENÉRICOS. Associação Brasileira das Indústrias de Medicamentos Genéricos, 2020. Disponível em: <https://www.progenericos.org.br/mercado>. Acesso em: 20 jan. 2021.

PROKUDINA, E. A. *et al.* Analysis of anabolic androgenic steroids by direct analysis in real time ionization with time-of-flight mass spectrometry. **International Journal of Mass Spectrometry**, v. 392, p. 28-33, 2015.

REBIERE, H. *et al.* Detection of hazardous weight-loss substances in adulterated slimming formulations using ultra-high-pressure liquid chromatography with diode-array detection. **Food Additives & Contaminants: Part A**, v. 29, p. 161-171, 2012.

REBIERE, H. *et al.* Investigation of the composition of anabolic tablets using near infrared spectroscopy and Raman chemical imaging. **Drug Testing and Analysis**, v. 8, p. 370-377, 2016.

RIBEIRO, M. V. M. *et al.* ¹H NMR determination of adulteration of anabolic steroids in seized drugs. **Steroids**, v. 138, p. 47-56, 2018.

RICH, J. D. *et al.* Abscess related to anabolic-androgenic steroid injection. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 31, n. 2, p. 207-209, 1999.

RIMES-DIAS, K. A.; CANELLA, D. S. Medication use and obesity in Brazil: results from the National Health Survey. **Scientific Reports**, v. 18856, n. 10, 2020.

ROCHA, M.; AGUIAR, F.; RAMOS, H. O uso de esteroides androgénicos anabolizantes e outros suplementos ergogénicos – uma epidemia silenciosa. **Revista Portuguesa de Endocrinologia Diabetes e Metabolismo**, v. 9, n. segunda, p. 98-105, 2014.

ROMÃO, W. *et al.* Química forense: Perspectivas sobre novos métodos analíticos aplicados à documentoscopia, balística e drogas de abuso. **Química Nova**, v. 34, p. 1717-1728, 2011.

RONAN, G. Polícia apreende R\$ 5 milhões em medicamentos falsos e anabolizantes. **Estado de Minas**, 2019. Disponível em: https://www.em.com.br/app/noticia/gerais/2019/08/20/interna_gerais,1078606/policia-apreende-r-5-milhoes-em-medicamentos-falsos-e-anabolizantes.shtml. Acesso em: 2023 fev. 27.

ROONEY, J. S. *et al.* Evaluation of vibrational spectroscopic methods to identify and quantify multiple adulterants in herbal medicines. **Talanta**, v. 138, p. 77-85, 2015.

ROSSINI, E. L. *et al.* Direct Analysis of Doping Agents in Raw Urine Using Hydrophobic Paper Spray Mass Spectrometry. **Journal of American Society Mass Spectrometry**, v. 31, p. 1212–1222, 2020.

SALAHSHOUR, B. *et al.* Determining Undeclared Synthetic Pharmaceuticals as Adulterants in Weight Loss Herbal Medicines. **International Journal of Medical Toxicology and Forensic Medicine**, v. 10, n. 1, p. 26253, 2020.

SCHÄNZER, W. Metabolism of anabolic androgenic steroids. **Clinical Chemistry**, v. 42, n. 7, p. 1001–1020, jul. 1996.

SHEKARI, N.; VOSOUGH, M.; HEIDAR, K. T. Chromatographic fingerprinting through chemometric techniques for herbal slimming pills: A way of adulterant identification. **Forensic Science International**, v. 286, p. 213-222, 2018.

SHI, Y. *et al.* Validation of a rapid and simple high-performance liquid chromatography-electrospray ionization-mass spectrometry method for simultaneous analysis of 15 key chemicals in slimming foods and herbal products. **Journal of Chromatographic Science**, v. 56, n. 10, p. 912-919, 2018.

SIQUEIRA, L. D. *et al.* Analysis of mortality from COVID-19 and obesity as a risk factor. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 1, p. p. e10911123432, 2022. Acesso em: 29 jun. 2023.

SOARES, L. Estudantes morrem após tomarem remédio estimulante falsificado nos EUA. **Olhar Digital**, 2023. Disponível em: <https://olhardigital.com.br/2022/05/11/medicina-e-saude/estudantes-morrem-apos-tomarem-remedio-estimulante-falsificado-nos-eua/>. Acesso em: 10 jun. 2023.

SONG, F. *et al.* Screening for multiple weight loss and related drugs in dietary supplement materials by flow injection tandem mass spectrometry and their confirmation by liquid chromatography tandem mass spectrometry. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 88, p. 136-143, 2014.

SOUZA, P. J. F. Acoplamento de aminas secundárias ao sistema 3,5-isoxazol dissustituído, utilizando as metodologias de ullmann e buchwald. Porto Alegre: [s.n.], 2012. Trabalho de conclusão de curso. (Bacharel em Química).

SZPOT, P.; WACHEŃKO, O.; ZAWADZKI, M. Forensic Toxicological Aspects of Misoprostol Use in Pharmacological Abortions. **Molecules**, v. 27, n. 19, p. 65-34, 2022.

TANG, M. H. *et al.* Case series on a diversity of illicit weight-reducing agents: from the well-known to the unexpected. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 71, n. 2, p. 250-253, 2011.

THEVIS, M. *et al.* Analysis of Confiscated Black Market Drugs Using Chromatographic and Mass Spectrometric Approaches. **Journal of Analytical Toxicology**, v. 32, p. 232-240, 2008.

THEVIS, M.; SCHÄNZER, W. Analytical approaches for the detection of emerging therapeutics and non-approved drugs in human doping controls. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 101, p. 66–83, 2014.

TIRCOVA, B.; BOSAKOVA, Z.; KOZLIK, P. Development of an ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the

determination of anabolic steroids currently available on the black market in the Czech Republic and Slovakia, v. 11, n. 2, p. 355-360, 2019.

UETA, J. Formas Farmacêuticas, 2016. Disponível em: https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/4152593/mod_resource/content/9/FORMAS%20FARMACEUTICAS%20aula%20atual.pdf. Acesso em: 20 jan. 2021.

UNODC. ICE Drug Analysis Report, 2021. Disponível em: https://www.unodc.org/documents/scientific/ICE_Drug_Analysis_Report_2021.pdf. Acesso em: 10 jun. 2023.

VAN DER VIES, J. Pharmacokinetics of anabolic steroids. **Wiener Medizinische Wochenschrift**, v. 143, p. 366–368, 1993.

VÉKEY, K. Mass spectrometry and mass-selective detection in chromatography. **Journal of Chromatography A**, v. 921, n. 2, p. 227-236, 2001.

VENTER, A.; NEFLIU, M.; COOKS, R. G. Ambient desorption ionization mass spectrometry. **Trends in Analytical Chemistry**, v. 27, n. 4, p. 284-290, 2008.

VERBECK, G. F. *et al.* A comparative study of microporous polyolefin silica-based paper and cellulose paper substrates utilizing paper spray-mass spectrometry in drug analysis. **Analytical Methods**, v. 11, n. 24, p. 3055–3136, 2019.

WANG, H. *et al.* Paper Spray for Direct Analysis of Complex Mixtures Using Mass Spectrometry. **Angewandte Chemie**, v. 49, p. 877–880, 2010.

WANG, J.; CHEN, B.; YAO, S. Analysis of six synthetic adulterants in herbal weight-reducing dietary supplements by LC electrospray ionization-MS. **Food additives & contaminants. A**, v. 25, n. 7, p. 822-830, 2008.

WILLIAMS, M. C. *et al.* Dose variation that is associated with approximated one-quarter tablet doses of misoprostol. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 187, n. 3, p. 615-619, 2002.

WU, G. *et al.* Development of a novel method of misoprostol detection on filter paper: Proof-of-concept. **Biomedical Engineering Letters**, v. 6, p. 94-99, 2016.

WU, N. *et al.* Chemometric Analysis of Low-field ¹H NMR Spectra for Unveiling Adulteration of Slimming Dietary Supplements by Pharmaceutical Compounds. **Molecules**, v. 25, p. 1193, 2020.

XIA, Z.; CAI, W.; SHAO, X. Rapid discrimination of slimming capsules based on illegal additives by electronic nose and flash gas chromatography. **Journal of Separation Science**, v. 38, p. 621-625, 2015.

XIAOXIAO, M. A.; OUYANG, Z. Ambient ionization and miniature mass spectrometry system for chemical and biological analysis. **Trends in Analytical Chemistry**, v. 85, p. 10-19, 2016.

YANG, Y.; DENG, J.; YAO, Z. Pharmaceutical Analysis by Solid-Substrate Electrospray Ionization Mass Spectrometry with Wooden Tips. **Journal of The American Society for Mass Spectrometry**, v. 25, n. 1, p. 37-47, 2014.

ZHANG, A.; SUN, H.; WANG, X. Mass spectrometry-driven drug discovery for development of herbal medicine. **Mass Spectrometry Reviews**, v. 37, p. 307-320, 2018.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Métodos e equipamentos utilizados nas análises de medicamentos na STFQL

Segundo MACHADO, 2020, são utilizados os equipamentos e métodos, abaixo descritos por técnica, nas análises de medicamentos que compõem o levantamento de dados do capítulo 2 do presente trabalho.

Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier por Reflectância Total Atenuada (EI-TFRTA)

O equipamento utilizado foi um espectrômetro Thermo modelo Nicolet iZ10 equipado com fonte de infravermelho EverGlo, detector a temperatura ambiente DLaTGS (Sulfato de triglicina dopada com L-alanina deuterada) e módulo Smart Orbit com cristal ATR (Reflectância Total Atenuada) de diamante. Os espectros foram coletados entre 4000 e 400 cm^{-1} , em 16 leituras, obtidas em uma resolução de 4 cm^{-1} .

As análises a partir do ano de 2016 foram realizadas sob purga de N_2 produzido sob demanda por Gerador de Nitrogênio Peak modelo Genius NM32LA. Buscas em bibliotecas de espectros no infravermelho comerciais e gratuitas.

Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massas (GC-MS)

Preparo das amostras: Foram transferidos 100 μL de amostra líquida ou 20 mg de amostra sólida para um microtubo e adicionou-se metanol grau cromatográfico em quantidade suficiente para (q.s.p.) 1 mL, a mistura foi submetida à agitação em vórtex por 10 s. Para amostra sólida o microtubo foi submetido a centrifugação a 10.000 rpm ou a filtração em filtros de membrana de 0,45 μm , a depender da disponibilidade na época, visando eliminar partículas suspensas. Para amostra líquida foi realizada a transferência direta de alíquota. Em ambos os casos uma alíquota de 500 μL da solução obtida foi transferida a *vial* e adicionado metanol grau cromatográfico em q.s.p., com volume final de 1 mL.

Foram utilizados os seguintes equipamentos: cromatógrafo Shimadzu modelo GC17A acoplado a espectrômetro de massas Shimadzu modelo GCMSQP5050A, dotado de fonte de ionização por elétrons e pacote de aplicativos de aquisição e processamento GC Solution; ou cromatógrafo Agilent modelo GC7890A, dotado de amostrador automático CTC PAL, acoplado a espectrômetro de massas Agilent modelo XLMSD 5975C, com fonte de ionização por elétrons e pacote de aplicativos de aquisição e processamento ChemStation.

Todas as amostras foram submetidas a análise em coluna capilar Agilent modelo 433 HP5MS (30 m x 250 μm x 0,25 μm , 5% difenil e 95% dimetilpolisiloxano) com o emprego de hélio gasoso como gás de arraste aplicado com fluxo constante de 1,0 mL min^{-1} ; o volume de injeção de amostra foi de 1 μL .

Buscas em bibliotecas de espectros de massas comerciais e gratuitas apoiaram a identificação de todas as substâncias. São adotados na STFQL dois tipos de métodos de análise, o primeiro para medicamentos em geral e o segundo específico para anabolizantes, as condições inicialmente apresentadas são comuns a ambos. A seguir serão indicadas as particularidades de cada método.

Para análise de medicamentos em geral utiliza-se a seguinte programação: temperatura inicial de 150 °C mantida por 1 min, aumento para 300 °C em taxa de 20 °C min⁻¹ e permanência nesta temperatura por 10 min, aumento para 310 °C em taxa de 30 °C min⁻¹ e permanência nesta temperatura por 5 min; o que totaliza 23,83 minutos de corrida. Temperatura do injetor 280 °C (*split* 1:20*) e a temperatura da interface GC-MS de 310 °C. A aquisição dos dados iniciou-se após 7,8 min de corrida.

*Para o equipamento da marca Agilent adota-se (*split* 1:50).

Para análise de anabolizantes utiliza-se a seguinte programação: temperatura inicial de 140 °C mantida por 2 min, aumento para 200 °C em taxa de 10 °C min⁻¹, aumento para 280 °C em taxa de 20 °C min⁻¹ e permanência nesta temperatura por 10 min; aumento para 300 °C em taxa de 30 °C min⁻¹ e permanência nesta temperatura por 5 min; o que totaliza 27,67 minutos de corrida. Temperatura do injetor 280 °C (*split* 1:20) e a temperatura da interface GC-MS de 300 °C. A aquisição dos dados iniciou-se após 3 min de corrida.

*Para o equipamento da marca Agilent adota-se (*split* 1:50).

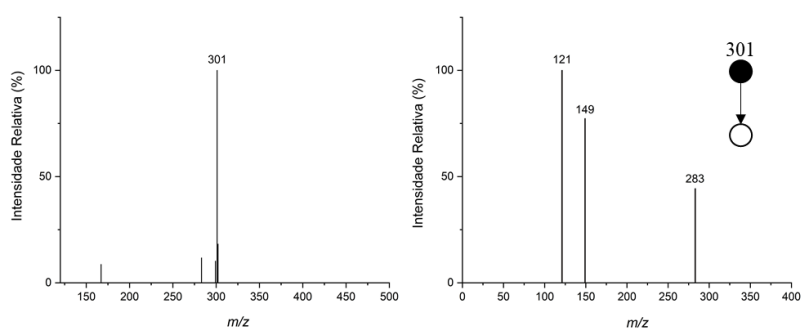
Cromatografia Líquida acoplada a Espectrometria de Massas (LC-MS/MS)

Foram utilizadas as soluções descritas no preparo de amostra para análise por GC-MS. O equipamento utilizado foi um cromatógrafo Shimadzu modelo Proeminence UFLC System acoplado a espectrômetro de massas Shimadzu modelo LCMS 8030 dotado de fonte de ionização por *electrospray* (ESI), analisador de massas do tipo triplo quadrupolo, pacote de aplicativos LabSolutions para a aquisição e processamento dos dados. Os solventes utilizados para o preparo dos eluentes foram de grau de pureza para cromatografia líquida.

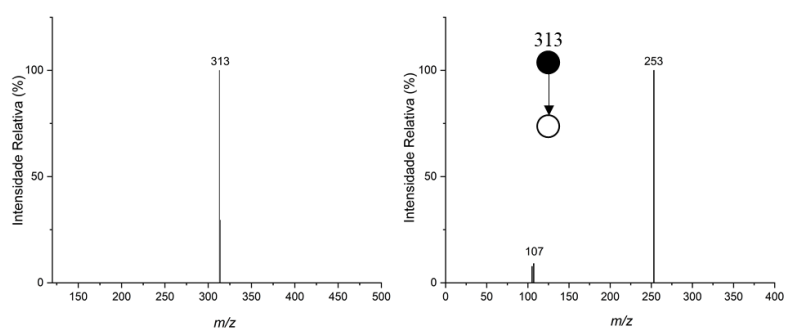
As condições para as análises foram: injeção direta, sem a utilização de coluna cromatográfica; fluxo de 0,4 mL min⁻¹; fase móvel composta por 50% de uma solução aquosa de 0,024% *mv*⁻¹ formiato de amônio (Fase A) e 50% de uma solução de 0,024% *mv*⁻¹ formiato de amônio em acetonitrila (Fase B); tempo de análise equivalente a um minuto; volume de injeção de 1 µL.

As condições utilizadas no espectrômetro de massas para todas as amostras foram: temperatura da linha de dessolvatação, 250 °C; temperatura do bloco de aquecimento, 400 °C; fluxo do gás de nebulização, 3 L min⁻¹, fluxo do gás dessecante, 15 L min⁻¹; pressão do gás utilizado na dissociação induzida por colisão (CID), 230 kPa e voltagem da interface, 4,5 kV. Nitrogênio foi o gás secante e nebulizador utilizado, enquanto argônio foi utilizado para os experimentos de dissociação. As amostras foram analisadas no modo *full scan* (faixa de varredura entre 110 e 500 *m/z*) e no modo *Multiple Reaction Monitoring* (MRM).

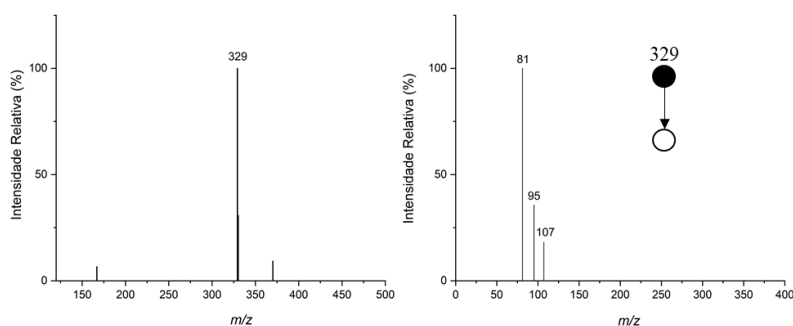
APÊNDICE B – Espectros de massas e fragmentação do IFA metandienona



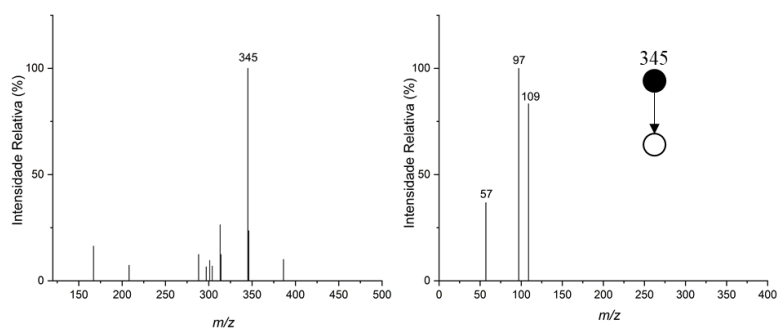
APÊNDICE C – Espectros de massas e fragmentação do IFA acetato de trembolona



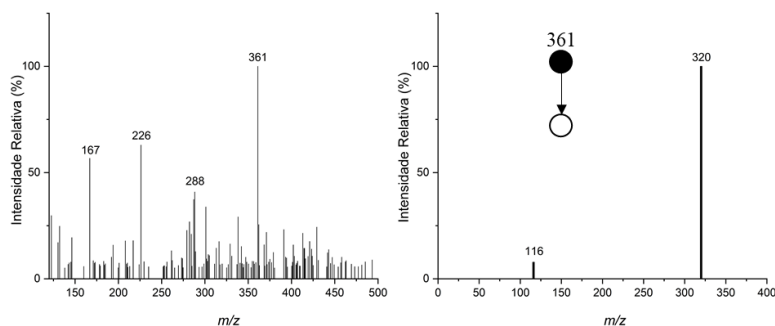
APÊNDICE D – Espectros de massas e fragmentação do IFA estanozolol



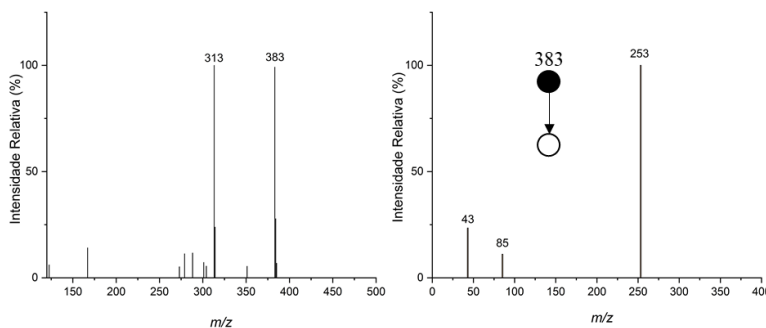
APÊNDICE E – Espectros de massas e fragmentação do IFA propionato de testosterona



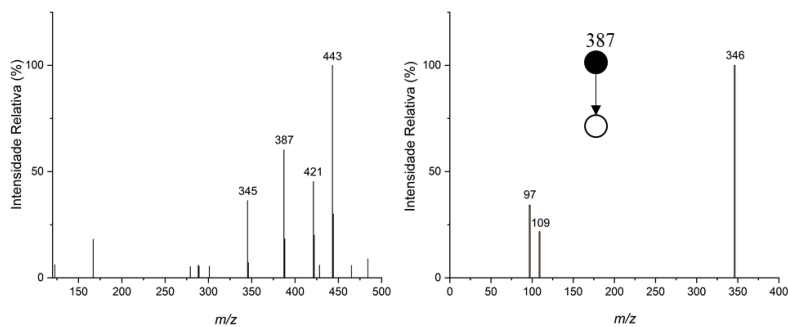
APÊNDICE F – Espectros de massas e fragmentação do IFA undecilenato de boldenona



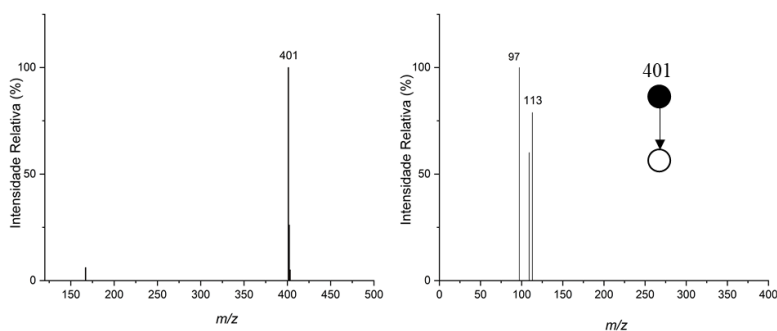
APÊNDICE G – Espectros de massas e fragmentação do IFA enantato de trembolona



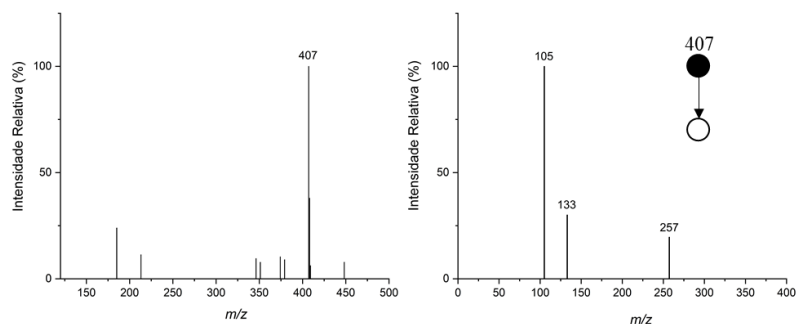
APÊNDICE H – Espectros de massas e fragmentação do IFA isocaproato de testosterona



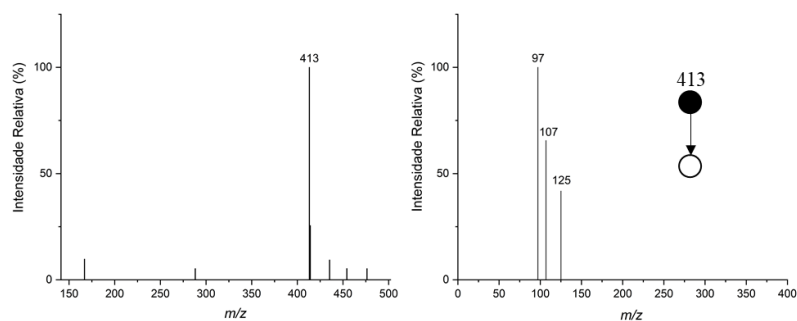
APÊNDICE I – Espectros de massas e fragmentação do IFA enantato de testosterona



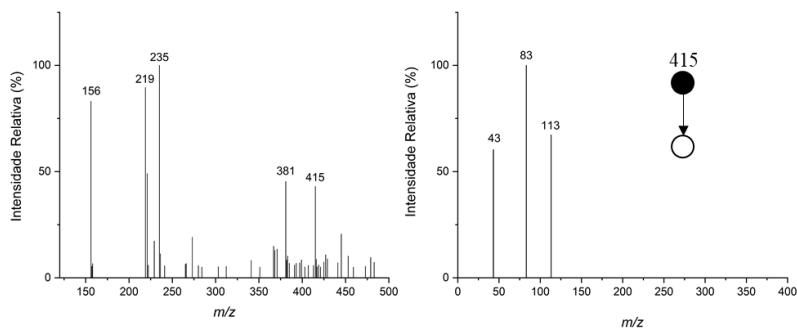
APÊNDICE J – Espectros de massas e fragmentação do IFA fempropionato de nandrolona



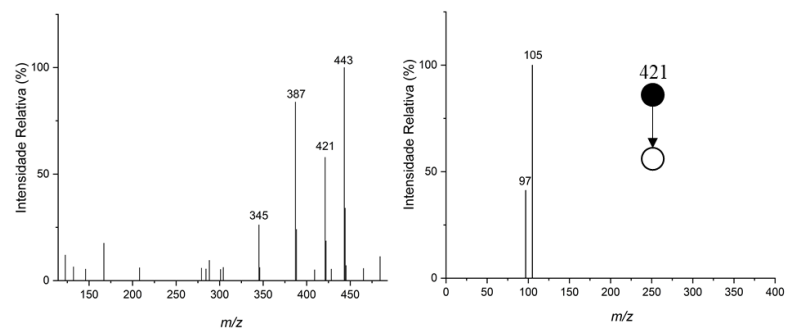
APÊNDICE K – Espectros de massas e fragmentação do IFA cipionato de testosterona



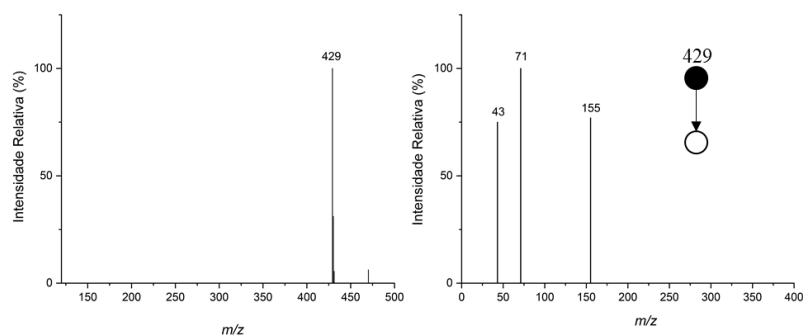
APÊNDICE L – Espectros de massas e fragmentação do IFA enantato de metenolona



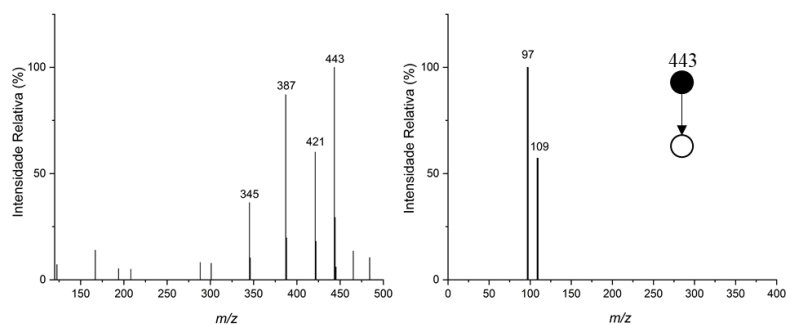
APÊNDICE M – Espectros de massas e fragmentação do IFA fempropionato de testosterona



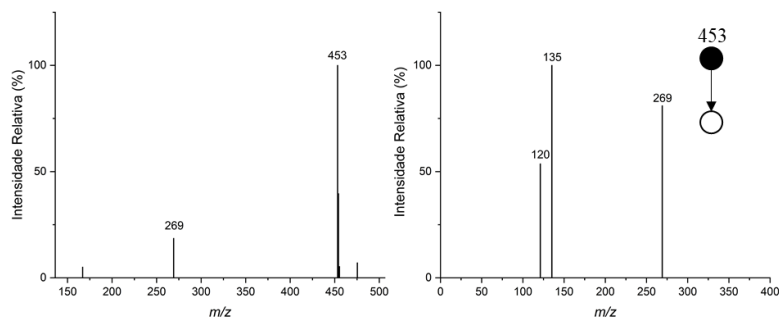
APÊNDICE N – Espectros de massas e fragmentação do IFA decanoato de nandrolona



APÊNDICE O – Espectros de massas e fragmentação do IFA decanoato de testosterona



APÊNDICE P – Espectros de massas e fragmentação do IFA undecilenato de boldenona



APÊNDICE Q – Espectros de massas e fragmentação do IFA undecanoato de testosterona

