

UNIVERSIDADE FEDERAL DOS VALES DO JEQUITINHONHA E MUCURI

Programa de Pós-Graduação Saúde, Sociedade e Ambiente

Anderson Caldeira de Oliveira

**CARACTERIZAÇÃO DE AMOSTRAS DE COCAÍNA APREENDIDAS NO
MUNICÍPIO DE DIAMANTINA, MINAS GERAIS**

Diamantina

2017

Anderson Caldeira de Oliveira

**CARACTERIZAÇÃO DE AMOSTRAS DE COCAÍNA APREENDIDAS NO
MUNICÍPIO DE DIAMANTINA, MINAS GERAIS**

Trabalho apresentado ao programa de Pós-Graduação em Saúde, Sociedade e Ambiente da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, como requisito para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Antônio Sousa Santos

Diamantina

2017

Ficha Catalográfica – Serviço de Bibliotecas/UFVJM
Bibliotecário Anderson César de Oliveira Silva, CRB6 – 2618.

O48c

Oliveira, Anderson Caldeira de

Caracterização de amostras de cocaína apreendidas no município de Diamantina, Minas Gerais / Anderson Caldeira de Oliveira. – Diamantina, 2017.

109 p. : il.

Orientador: Antônio Sousa Santos

Dissertação (Mestrado Profissional – Programa de Pós-Graduação em Saúde, Sociedade e Ambiente) - Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri.

1. Adulterantes. 2. CG-EM. 3. Cocaína. 4. Validação intralaboratorial. I. Título. II. Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri.

CDD 363.4

Elaborado com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

ÂNDERSON CALDEIRA DE OLIVEIRA

**CARACTERIZAÇÃO DE AMOSTRAS DE COCAÍNA APREENDIDAS NO
MUNICÍPIO DE DIAMANTINA, MINAS GERAIS**

Dissertação apresentada ao
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO
EM SAÚDE, SOCIEDADE E
AMBIENTE - STRICTO SENSU, nível
de MESTRADO como parte dos
requisitos para obtenção do título de
MAGISTER SCIENTIAE EM SAÚDE,
SOCIEDADE E AMBIENTE

Orientador : Prof. Dr. Antonio Sousa
Santos

Data da aprovação : 21/06/2017

Prof.Dr. GUILHERME CARNEIRO - UFVJM

Prof.Dr. HARRIMAN ALEY MORAIS - UFVJM

Prof.Dr. ANTONIO SOUSA SANTOS - UFVJM

DIAMANTINA

APRESENTAÇÃO

O presente trabalho destinou-se a estudar amostras de cocaína apreendidas no município de Diamantina-MG. A utilização de conhecimentos oriundos de diferentes áreas como química analítica, estatística, farmacologia e toxicologia confere a interdisciplinaridade proposta pelo Programa de Pós Graduação em Saúde, Sociedade e Ambiente (PPGSaSA). A abordagem de questões de interesse forense e de saúde reforça o caráter interdisciplinar do presente estudo. Este trabalho insere-se na linha de pesquisa tecnologia e vigilância em saúde do PPGSaSA.

O trabalho em pauta está alinhado ao Plano Mineiro de Desenvolvimento Integrado (PMDI) no tocante às estratégias da Rede de Atenção em Saúde e em relação aos objetivos estratégicos da Rede de Defesa e Segurança. Este trabalho está também em convergência com o Plano Plurianual de Ação Governamental (PPAG) 2012-2015-Exercício 2015 e com a Agenda Nacional de Prioridades de Pesquisa em Saúde do Ministério da Saúde no tocante à subagenda 7.1.3.5: Riscos associados ao uso de drogas lícitas e ilícitas, doenças sexualmente transmissíveis/HIV, violência e deficiência.

Esta dissertação encontra-se na forma de apresentação de capítulos, conforme disposto no Manual de Normalização: Monografias, dissertações e Teses, 2^a edição, da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por iluminar meu caminho e me conceder a saúde e a serenidade necessárias para o desenvolvimento de cada etapa deste trabalho.

Ao professor Barbosa, pelo compartilhamento de seu amplo conhecimento.

À Raiane, pelo apoio em todos os momentos e compreensão dos momentos de ausência.

Ao Gustavo Bahia, que sempre deu todo o auxílio requerido no laboratório de toxicologia e também pela disponibilidade de sempre colaborar naquilo que fosse necessário.

Ao Perito Criminal Randolpho Diniz Rabelo, chefe da Seção de Perícia Criminal da Polícia Civil em Montes Claros, pelo apoio incondicional ao desenvolvimento deste projeto e por compartilhar a infraestrutura de seu ambiente de trabalho de forma a viabilizar a realização das análises requeridas ao longo deste estudo.

Ao Perito Criminal Renato Alexandre Amaral, por todo apoio fornecido na Seção de Perícia Criminal da Polícia Civil em Montes Claros.

Aos Peritos Criminais Rogério Lordeiro e Yuri Machado pelo fornecimento de padrões analíticos necessários ao desenvolvimento deste trabalho.

Aos delegados da Polícia Civil de Minas Gerais Felipe Costa Marques de Freitas, Jorge Giovani do Rosário Santana e Kíria Silva Orlandi pelo apoio em relação à documentação necessária para utilização das amostras analisadas.

À professora Rosana Cambraia pelo incentivo e orientações mesmo antes de eu ingressar como aluno regular do programa SaSA.

RESUMO

O Brasil encontra-se entre os países de maior consumo de cocaína no mundo. As questões relacionadas ao uso da cocaína provocam preocupações, uma vez que são acompanhadas de consequências que atingem múltiplas dimensões da sociedade moderna. Os problemas associados ao tráfico e ao consumo de drogas estão difundidos por todo o país, alcançando, inclusive, municípios de pequeno porte. A presença de adulterantes pode ocasionar reações inesperadas bem como potencializar os danos à saúde dos usuários. Este trabalho teve como objetivo caracterizar amostras de cocaína apreendidas no município de Diamantina, Minas Gerais, quanto ao teor de cocaína e presença de adulterantes. Em uma primeira etapa do trabalho, foi validada uma metodologia analítica para quantificação de cocaína em amostras apreendidas com uso da Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas com monitoramento de íons selecionados (*selected-ion monitoring* - SIM) (CG-EM-SIM). Em uma segunda etapa, foram analisadas cento e vinte e nove amostras, sendo destas sessenta e sete apreendidas na forma de pó e sessenta e duas como crack. Foram realizadas análises para a identificação de adulterantes e para determinação do teor de cocaína nas amostras, sendo a identificação de adulterantes realizada por Cromatografia Gasosa acoplada Espectrometria de Massas (CG-EM), no modo *full scan*, e a quantificação da cocaína por CG-EM-SIM. Foi realizada a comparação do teor médio entre as amostras apreendidas na forma pó e de crack pelo teste U de Mann-Whitney. A fenacetina foi o principal adulterante encontrado. Outros adulterantes como benzocaína, cafeína, levamisol, lidocaína e procaína também foram detectados. As amostras apreendidas como crack apresentaram notório predomínio da fenacetina como adulterante. O teor de cocaína das amostras estudadas apresentou variação dentro de um amplo intervalo (0-93%). Os teores médios de cocaína observados para as formas de pó e de crack foram, respectivamente, 31,7% e 54,3%, sendo tais valores estatisticamente distintos. A vigilância em relação às características de drogas ilícitas deve ser uma atividade contínua para fornecer aos órgãos de controle e de saúde pública elementos de auxílio às atividades de repressão e também para tomadas de decisão e de diagnóstico por parte dos profissionais de saúde que lidam com atendimento aos usuários de drogas. As informações obtidas neste trabalho poderão contribuir para futuras ações de educação e conscientização em relação aos riscos associados ao uso de drogas.

Palavras-chave: Adulterantes. CG-EM. Cocaína. Validação intralaboratorial.

ABSTRACT

Brazil is among the countries with the highest cocaine use in the world. The issues related to cocaine use raise concerns, since they are accompanied by consequences that affect the modern society multiple dimensions. The problems associated with illicit trafficking and drug abuse are widespread throughout the country, reaching small towns. The adulterants presence can cause unexpected reactions as well as potentiate the damages to the users' health. This study aimed to characterize the cocaine samples seized in Diamantina, Minas Gerais, Brazil, regarding the cocaine content and the adulterants presence. In the study's first phase, an analytical methodology was validated for the cocaine quantification in samples seized using Gas Chromatography coupled to a Mass Spectrometry with Selected-Ion Monitoring (GC-MS-SIM). In a second phase, one hundred and twenty-nine samples were analyzed, from which sixty-seven were seized as powder and sixty-two as crack. Analyzes were performed to identify adulterants and to determine the cocaine content in the samples. The identification of adulterants were carried out by a Gas Chromatography coupled to a Mass Spectrometry (GC-MS) in the full scan mode, and quantification of cocaine content by GC-MS-SIM. The mean content comparison between the samples seized as powder and crack was performed by the Mann-Whitney U test. Phenacetin was the main adulterant found. Other adulterants such as benzocaine, caffeine, levamisole, lidocaine and procaine were also detected. The samples seized as crack showed a predominance of phenacetin as adulterant. The cocaine content of the samples studied varied within a wide range (0-93%). The average cocaine contents observed for the powder and crack forms were, respectively, 31,7% and 54,3%, and these values were statistically different. The surveillance in relation to the illicit drugs characteristics should be a continuous activity to provide control to the public health agencies with support elements for repression activities, as well as decision-making and diagnosis by the health professionals dealing with the drug users' care. The information obtained in this study may contribute to the future education and awareness actions regarding the risks associated with the drug use.

Keywords: Adulterants. Cocaine. GC-MS. In-house validation.

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1: REFERENCIAL TEÓRICO.....	15
1 Introdução.....	16
1.1 Histórico do uso da cocaína.....	16
1.2 Aspectos epidemiológicos.....	19
1.3 Impactos sociais relacionados ao consumo cocaína.....	19
1.4 Ocorrência.....	21
1.5 Formas de obtenção.....	22
1.6 Propriedades físicas e químicas.....	24
1.7 Formas de apresentação.....	26
1.8 Aspectos toxicológicos.....	28
1.8.1 Toxicocinética.....	28
1.8.1.1 Absorção.....	28
1.8.1.2 Distribuição.....	29
1.8.1.3 Metabolismo.....	29
1.8.1.4 Excreção.....	30
1.8.2 Toxicodinâmica.....	30
1.8.3 Toxicidade.....	31
1.9 Adulterantes em amostras de cocaína.....	33
1.10 Aspectos analíticos.....	33
1.10.1 Técnicas de análise de amostras de cocaína.....	33
1.10.2 CG-EM.....	34
1.11 Validação de metodologia analítica.....	37
1.11.1 Parâmetros analíticos de validação.....	40
1.11.1.1 Seletividade/Especificidade.....	40
1.11.1.2 Linearidade e faixa de trabalho.....	40
1.11.1.3 Limite de detecção.....	41
1.11.1.4 Limite de quantificação.....	42
1.11.1.5 Precisão.....	43
1.11.1.6 Exatidão.....	44
1.11.1.7 Robustez.....	46
1.11.1.8 Estabilidade.....	46
1.11.1.9 Incerteza da medição.....	46

2 Objetivos.....	47
2.1 Objetivo geral.....	47
2.2 Objetivos específicos.....	47
REFERÊNCIAS.....	48

CAPÍTULO 2: VALIDAÇÃO INTRALABORATORIAL DE MÉTODO ANALÍTICO PARA QUANTIFICAÇÃO DE COCAÍNA EM AMOSTRAS APREENDIDAS COM USO DA CROMATOGRAFIA GASOSA ACOPLADA A ESPECTROMETRIA DE MASSAS COM AQUISIÇÃO DE DADOS NO MODO DE MONITORAMENTO DE ÍONS SELECIONADOS	57
RESUMO	59
ABSTRACT.....	61
1 Introdução.....	63
2 Material e métodos.....	64
2.1 Padrões e solventes.....	64
2.2 Preparo das soluções estoque.....	65
2.3 Amostras.....	65
2.4 Preparo das amostras.....	65
2.5 Instrumentação.....	65
2.6 Condições analíticas.....	66
2.7 Procedimento de validação	66
2.7.1 Seletividade	67
2.7.2 Linearidade	67
2.7.3 LD e LQ	67
2.7.4 Ensaios de recuperação	68
2.7.5 Precisão	68
2.7.5.1 Repetitividade	68
2.7.5.2 Precisão intermediária	68
3 Resultados e discussão	69
3.1 Seletividade	69
3.2 Linearidade	72
3.3 LD e LQ	74
3.4 Ensaios de recuperação	74

3.5 Precisão.....	75
3.5.1 Repetitividade.....	75
3.5.2 Precisão intermediária.....	76
4 Conclusão.....	79
REFERÊNCIAS.....	80

CAPÍTULO 3: CARACTERIZAÇÃO DE AMOSTRAS DE COCAÍNA APREENDIDAS NO MUNICÍPIO DE DIAMANTINA, MINAS GERAIS.....	83
RESUMO	85
ABSTRACT.....	87
1 Introdução.....	89
2 Material e métodos.....	90
2.1 Amostras.....	90
2.2 Padrões e solventes.....	90
2.3 Instrumentação.....	91
2.4 Procedimento.....	91
2.4.1 Identificação de adulterantes.....	91
2.4.2 Determinação do teor de cocaína.....	91
3 Resultados.....	92
3.1 Identificação de adulterantes.....	92
3.2 Determinação do teor de cocaína.....	94
4 Discussão.....	95
5 Conclusão.....	102
REFERÊNCIAS.....	103
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	107
Perspectivas.....	109

CAPÍTULO 1: REFERENCIAL TEÓRICO

1 Introdução

1.1 Histórico do uso da cocaína

O uso da cocaína tem suas origens nas civilizações pré-colombianas dos Andes que já conheciam e utilizavam a folha extraída da planta *Erythroxylon coca* (FERREIRA; MARTINI, 2001). Durante o império Inca, o uso das folhas de coca era um privilégio da nobreza; já no período colonial na América, o uso da coca tornou-se disponível para as demais classes, de forma que o consumo se popularizou entre os indígenas (BAHLS; BAHLS, 2002; STOLBERG, 2011). A posição dos colonizadores espanhóis em relação ao uso das folhas de coca era dividida. De um lado, a igreja católica via no uso das folhas de coca uma barreira à conversão religiosa; de outro, os colonizadores espanhóis consideravam o hábito importante para a saúde e motivação da população indígena (PETERSEN, 1977). Neste contexto, os interesses econômicos do império colonial sobrepujaram aos apelos da igreja católica ao perceberem que o desempenho dos trabalhadores indígenas nas minas de prata, ouro, cobre e estanho era expressivamente melhorado quando os trabalhadores mascavam folhas de coca (UNITED NATIONS OFFICE ON DRUGS AND CRIME - UNODC, [2010?]).

Até o isolamento do alcaloide cocaína pelo alemão Albert Niemann, em 1860, o consumo das folhas de coca permanecia concentrado na região andina e com pouco impacto fora dos Andes, uma vez que as folhas de coca, por serem perecíveis, não resistiam às longas viagens (KARCH, 1999; UNODC, [2010?]). Avanços tecnológicos permitiram a obtenção da cocaína em sua forma semirrefinada. A partir de então, a remessa e estocagem da cocaína foram simplificados, o que acarretou em redução do preço e aumento da demanda pela forma semirrefinada (KARCH, 1999).

Em 1863, o químico Angelo Mariani patenteou uma preparação à base de extrato de coca e vinho batizado de Vinho Mariani (GRINSPOON; BAKALAR, 1981). O Vinho Mariani continha aproximadamente 6 mg de cocaína por onça — 1 onça equivale a 28,3 gramas — (KARCH, 1999) A cocaína foi um ingrediente popular em bebidas e recebeu a aprovação de autoridades, personalidades importantes da época e, até mesmo, do Papa (GOLDSTEIN; DESLAURIERS; BURDA, 2009). A figura 1.1 exibe a imagem do Papa Leão XIII em apologia ao Vinho Mariani.

Figura 1.1 - Papa Leão XIII em apologia ao Vinho Mariani.



Fonte: CHASIN; LIMA, 2008.

A coca-cola foi outra bebida contendo cocaína que ficou internacionalmente conhecida. Criada por Jonh Styth Pemberton, a bebida era isenta de álcool e como outras bebidas do tipo cola do período (1886–1903) usava extrato de folhas de coca contendo cocaína, juntamente com outros ingredientes aromatizantes (CHASIN; LIMA, 2008). Esta bebida foi promovida como um remédio para dor de cabeça e estimulante (HAAS, 1995). Estimou-se que um copo de coca-cola possuía aproximadamente 9 mg de cocaína. Em 1903, houve a remoção da substância da composição da bebida (GOLDSTEIN; DESLAURIERS; BURDA, 2009).

Na área da medicina, em 1884, Sigmund Freud publicou o livro “*Über Coca*” (Sobre a Cocaína) no qual recomendava o uso da substância para uma série de distúrbios, entre eles: depressão, distúrbios digestivos, asma, alcoolismo e para o tratamento de dependência à morfina. Posteriormente, em 1887, Freud publicou “Fissura e medo da Cocaína”, no qual relatou efeitos paranoides, alucinações e a deterioração física e mental associados ao uso repetido da cocaína (BAHLS; BAHLS, 2002).

Em 1884, Carl Koller demonstrou as propriedades anestésicas da cocaína sobre o olho (GRZYBOWSKI, 2008; REIS JR, 2009). Posteriormente, a cocaína foi empregada como

anestésico local em cirurgias não somente na área da oftalmologia, mas também em outras especialidades, como exemplo: ginecologia, urologia, e odontologia (GRINSPOON; BAKALAR, 1981; HAAS, 1995).

No final do século XIX, a cocaína atingiu seu auge de popularidade nos Estados Unidos, sendo utilizada como tônico capaz de auxiliar no tratamento de vários distúrbios incluindo sinusite e febre (GRZYBOWSKI, 2008; UNODC, [2010?]). Uma infinidade de produtos contendo cocaína inundou o comércio. Entre estes produtos, havia pastilhas, pós, supositórios, spray de garganta, cigarros e até produtos infantis (CHASIN; LIMA, 2008). A cocaína foi usada também recreacionalmente nesta fase (UNODC, [2010?]).

Com a expansão do uso da cocaína, tornou mais perceptível uma série de efeitos colaterais relacionados à exposição a esta substância. (UNODC, [2010?]). A Conferência Internacional do Ópio (1912) que, apesar do nome, objetivou tratar do controle internacional sobre a morfina, heroína e cocaína e o *Harisson Act* (1914), nos Estados Unidos, — que introduziu medidas de controle conforme preconizadas na Conferência Internacional do Ópio — contribuíram para o declínio no consumo de cocaína (MUSTO, 1991, 1998). No Brasil, o Decreto-Lei Federal nº 4.292 de 6 de julho de 1921 tornou a cocaína menos acessível para a população (FERREIRA; MARTINI, 2001). Nos anos de 1920, o uso da cocaína declinou, sendo este declínio ainda mais acentuado nos anos de 1930 em virtude da popularização das anfetaminas entre os usuários (GOLDSTEIN; DESLAURIERS; BURDA, 2009).

O ressurgimento do uso da cocaína ocorreu no final da década 60 e início da década de 70 (PETERSEN, 1977). Até os anos 70, o uso da cocaína mantinha-se marginal, mas a partir de então, nos Estados Unidos, passou a ser associado à imagem de êxito social, de forma que o consumo desta substância alcançou diferentes classes sociais e obteve grande aceitação entre consumidores de outras drogas como heroína, álcool e anfetaminas (SILVA et al., 2010). O ressurgimento da cocaína nos Estados Unidos influenciou o crescimento do uso pela população brasileira no final dos anos 80 e início da década de 90, de forma a se tornar um problema de saúde pública (BAHLS; BAHLS, 2002).

1.2 Aspectos epidemiológicos

O levantamento mais recente sobre o panorama mundial das drogas — Relatório Mundial Sobre Drogas 2016 (*WORLD DRUG REPORT 2016*) — publicado pelo Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime — estima em 18,3 milhões o número de usuários de cocaína em todo o mundo. O relatório indica ainda redução do número de usuários na América do Norte e Europa e aumento na América do Sul e Oceania (UNODC, 2016).

Ao longo dos anos, foi evidenciada a expansão do consumo de produtos à base de cocaína no Brasil. Galduróz, Noto e Carlini (2004), a partir da comparação dos resultados de quatro estudos nacionais de prevalência de uso de drogas psicotrópicas entre estudantes do primeiro e segundo graus da rede pública de ensino (1987, 1989, 1993 e 1997), demonstraram que ao longo do período pesquisado houve elevação de quatro vezes no consumo de cocaína. Segundo Duailib, Ribeiro e Laranjeira (2008), o uso da cocaína atinge parcela da população brasileira composta em sua maioria por adolescentes e adultos jovens. Corroborando com o trabalho mencionado acima, o UNODC, no Relatório Mundial Sobre Drogas 2013, destaca que a prevalência do uso da cocaína entre universitários brasileiros (3%) é expressivamente superior à prevalência estimada para a população brasileira em geral (1,75%). Além disso, o mesmo relatório, afirma que o consumo de cocaína no Brasil aumentou acentuadamente, enquanto outros países da América do Sul mantiveram estável ou aumentaram em menor extensão o consumo.

O Brasil é um país vulnerável tanto ao tráfico quanto ao consumo da cocaína, devido a sua localização geográfica e numerosa população. Do ponto de vista geográfico, as extensas fronteiras do país com os principais países produtores (Peru, Colômbia e Bolívia) e o vasto litoral que proporciona acesso ao Oceano Atlântico para o tráfico em direção à Europa e África contribuem para que o país seja, simultaneamente, país de destino e de trânsito para o tráfico (UNODC, 2013, 2014). Os resultados do II Levantamento Nacional sobre Álcool e Drogas (II LENAD) sugerem que o Brasil esteja entre os países de maior consumo de cocaína do mundo (ABDALLA et al., 2014).

1.3 Impactos sociais relacionados ao consumo de cocaína

Os custos sociais decorrente do uso de drogas podem ser classificados como tangíveis e intangíveis. Os custos tangíveis são aqueles decorrentes da redução da capacidade de trabalho, morbidade, de morte prematura, de custos da assistência médica e hospitalar; e de impactos na segurança pública bem como nos processos judiciais. Os custos intangíveis são

mais difíceis de serem mensurados e incluem dor e sofrimento por parte das vítimas ou familiares (COLLINS; LAPSLEY, 2002).

As questões relacionadas ao uso da cocaína provocam preocupações, uma vez que as consequências do consumo desta droga atingem múltiplas dimensões da sociedade moderna. Os danos relacionados à cocaína incluem problemas físicos e mentais, prejuízo em relacionamentos sociais e familiares, e envolvimento em episódios de violência, incluindo mortes, sendo a maioria por causas externas como homicídios e intoxicações agudas (ABDALLA et al., 2014; CARVALHO; SEIBEL, 2009, RIBEIRO et al., 2007).

Os impactos das drogas no núcleo familiar estão relacionados às questões envolvendo violência, risco de vida pessoal e dos familiares diante do tráfico de drogas, além de consequências que envolvem o relacionamento intrafamiliar (HENRIQUES; ROCHA; REINALDO, 2016). Branco et al. (2015) verificaram que a dependência química da cocaína exerce papel potencializador de rompimento de vínculo das relações interpessoais, principalmente as familiares. Neste sentido, para Bassan et al. (2016), o crescimento do consumo do crack é acompanhado da desestruturação familiar e social o que acarreta em aumento de desemprego e da criminalidade.

Questões associadas à cocaína levam ao aumento da criminalidade principalmente em decorrência de atividades voltadas para a aquisição da droga (BESSA, 2006). Conflitos entre traficantes pela disputa de pontos de venda e roubos cometidos pelos usuários para sustentar o vício são exemplos de reflexos das drogas sobre a criminalidade (UNITED NATIONS INTERNATIONAL DRUG CONTROL PROGRAMME, 1998). Dias et al. (2011), em estudo de coorte envolvendo dependentes de crack, verificaram que ao final do período avaliado a maioria dos óbitos de indivíduos do grupo estudado foi por homicídio. Ferreira Filho et al. (2003), em pesquisa envolvendo dependentes químicos internados em hospitais psiquiátricos da região metropolitana de São Paulo, Brasil, encontraram que mais da metade dos pacientes já haviam sido detidos, sendo a maior parcela destes pacientes usuários de crack. No mesmo estudo, Ferreira Filho et al. (2003) encontraram que 31% daqueles pacientes que já haviam sido presos relataram consumo de drogas dentro dos presídios.

A magnitude e diversidade dos impactos das drogas sobre a sociedade impõe a necessidade da elaboração de políticas públicas que envolvam ações intersetoriais como meio de superar os desafios impostos pela complexa questão do tráfico e uso de drogas no Brasil

1.4 Ocorrência

A cocaína é um alcaloide que ocorre naturalmente em folhas de determinadas plantas do gênero *Erythroxylum*. A maioria das espécies do gênero *Erythroxylum* é encontrada em regiões tropicais da América do Sul, embora haja presença do gênero também em regiões da África, Madagascar, Índia, Oceania e zonas tropicais da Ásia (GRIFFIN; LIN, 2000; PLOWMAN, 1984). Existem mais de duzentas espécies diferentes de *Erythroxylum*, mas somente duas variedades (var.) das espécies, *Erythroxylum coca* (figura 1.2) e *Erythroxylum novogranatense*, apresentam teores significativos de cocaína: *Erythroxylum coca* var. *coca* (ECVC) — originária dos Andes da Bolívia e do Peru —; *Erythroxylum coca* var. *ipadu* (ECVI) — coca amazônica —; *Erythroxylum novogranatense* var. *novogranatense* (ENVN) — própria da Colômbia e Venezuela —; e *Erythroxylum novogranatense* var. *truxillense* (ENVT) — coca de Trujillo (BACCHI, 2007; BRUNETON, 2001; CASALE; KLEIN, 1993). O termo “folhas de coca” pode ser empregado para designar as folhas das quatro variedades mencionadas anteriormente (BOTELHO, 2011).

Figura 1.2 - *Erythroxylum coca*.



© Smithsonian Institution
Fonte: HOWARD, 2017.

A ECVC é a principal fonte comercial de folhas de coca e maior suprimento de cocaína do mundo (PLOWMAN, 1984). Esta variedade constitui-se em um arbusto de um a três metros de altura que cresce em altitudes entre 500 a 1.500 metros, podendo crescer também em altitudes de até 2.000 metros em algumas áreas (PLOWMAN, 1985). A ECVC é cultivada em regiões montanhosas do leste dos Andes em ambiente tropical favorável com elevada pluviosidade, clima ameno, solo bem drenado e rico em minerais (BACCHI, 2007).

As folhas de coca contém aproximadamente 0,7-1,5% de alcaloides totais, sendo o teor influenciado por fatores: como espécie, variedade e origem geográfica (BRUNETON, 2001; EVANS, 2002). As folhas de coca contém uma variedade de alcaloides que podem ser separados em três grupos (BACCHI, 2007; COSTA, 2002):

- a) Derivados da ecgonina: cocaína, cinamoilcocaína, truxilinas, e produtos de hidrólise parcial como benzoilecgonina e metilecgonina;
- b) Derivados da tropina: tropacocaína e valerina;
- c) Derivados da higrina: higrolina e cuscoigrina caracterizados pelo anel N-metil-pirrolidina monocíclico.

A cocaína é o principal alcaloide encontrado nas folhas de coca, 30-50% dos alcaloides totais (BRUNETON, 2001; DÍAZ; REQUENA, 2003). A tabela 1.1 demonstra como o teor de cocaína presente nas folhas de coca é influenciado pela espécie e variedade de *Erythroxylum*

Tabela 1.1 - Variação do teor de cocaína conforme a espécie e variedade de *Erythroxylum*.

Espécie/Variedade	Teor de cocaína¹	Teor médio²
ECVC	0,23 — 0,96	0,63
ECVI	0,11 — 0,41	0,25
ENVN	0,55 — 0,93	0,77
ENVT	0,42 — 1,02	0,72

Fonte: PLOWMAN; RIVIER, 1983.

1.5 Formas de obtenção

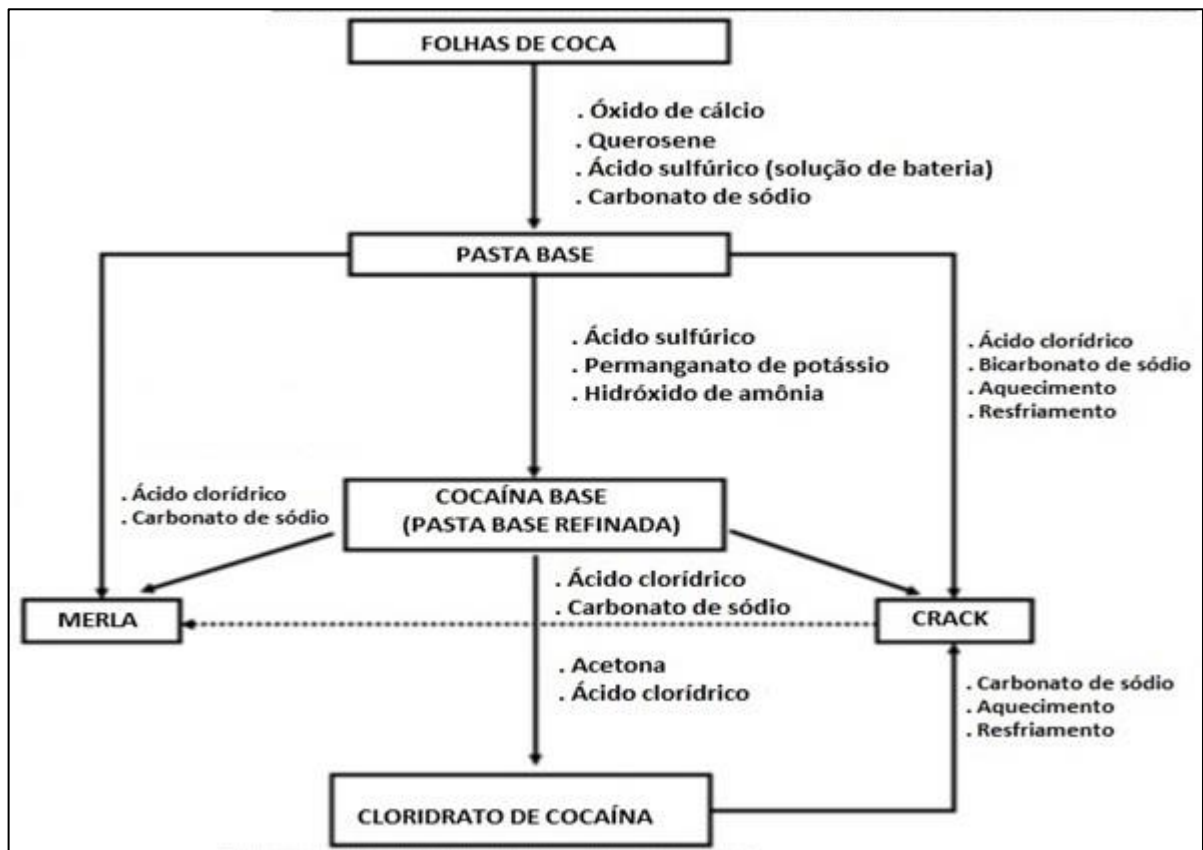
O processo para obtenção da cocaína a partir das folhas de coca pode ocorrer de diferentes formas. Na obtenção ilícita, variações nos procedimentos e nos reagentes empregados podem ocorrer (UNODC, 2012). O processo de obtenção da cocaína basicamente consiste em uma etapa de extração da cocaína a partir das folhas de coca, etapa esta que pode ser realizada em meio ácido ou básico, seguida de purificação (refino) do produto obtido

¹ Teor em mg/100mg de folhas secas.

(pasta base) pelo emprego de agentes oxidantes e etapas de filtração e precipitação. O emprego de agentes oxidantes como o permanganato de potássio (KMnO_4) visa a oxidação de impurezas alcaloidais co-extraídas das folhas de coca e consequente purificação da cocaína. O produto obtido desta etapa (cocaína base) pode ser consumido ou empregado para obtenções de outras formas de apresentação da cocaína (CASALE; KLEIN, 1993).

A figura 1.3 esquematiza o processo de obtenção e refino da cocaína a partir das folhas de coca e modos de interconversões de suas formas de apresentação.

Figura 1.3 - Processo de obtenção da cocaína a partir das folhas de coca e etapas de interconversões em diferentes formas de apresentação de produtos a base de cocaína.



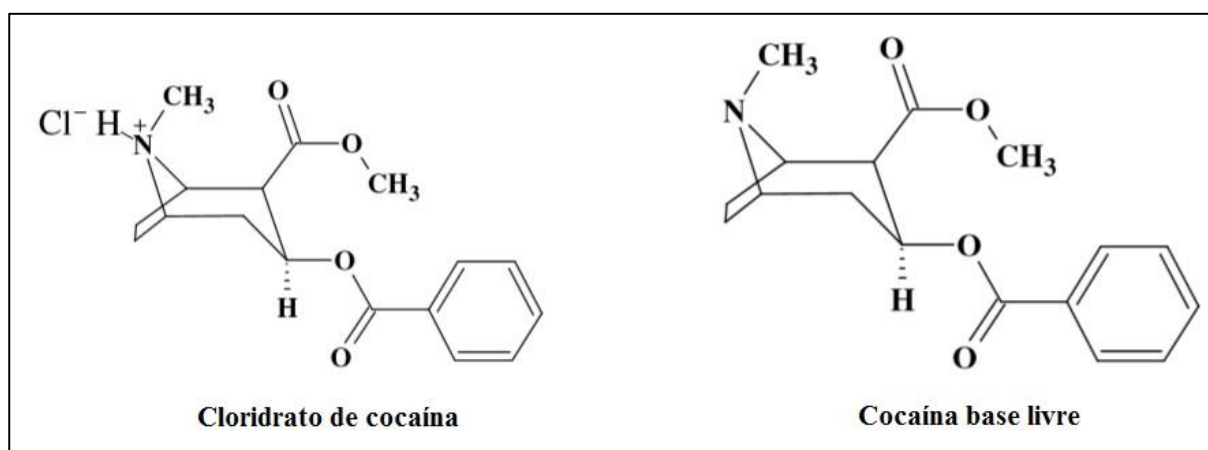
Fonte: ZACCA et al., 2014. (Adaptado).

As formas de extração e purificação da cocaína são processos dinâmicos e, assim, passam por frequentes variações de procedimentos e reagentes empregados (CASALE; KLEIN, 1993). A obtenção ilícita da cocaína envolve reagentes e solventes pouco dispendiosos e de fácil obtenção (FLORIANI, 2012)

1.6 Propriedades físicas e químicas

A nomenclatura da *International Union of Pure and Applied Chemistry*² (IUPAC) para a cocaína é éster metílico do ácido-(1S, 3S, 4R, 5R)-3-benzoiloxi-8-metil-8-azabicyclo-[3.2.1] octano-4-carboxílico (MOFFAT; OSSELTON; WIDDOP, 2011). A cocaína pode ser encontrada tanto na forma de cloridrato como na forma de base livre (figura 1.4).

Figura 1.4 - Estruturas moleculares da cocaína na forma de cloridrato e de base livre.



Fonte: SPECTROS ASSOCIATES, 2009.

O Quadro 1.1 apresenta algumas características físicas e químicas da cocaína base livre e do cloridrato de cocaína

Quadro 1.1 - Propriedades físicas e químicas da cocaína base livre e cloridrato.

Forma de apresentação	Fórmula molecular	Massa molar (g.mol ⁻¹)	pK	Pf (°C)	Solubilidade			
					H ₂ O	MeOH	Et ₂ O	CHCl ₃
Cocaína base livre	C ₁₇ H ₂₁ NO ₄	303,4	pK _b = 5,4	96-98	i	s	s	s
Cocaína.HCl	C ₁₇ H ₂₁ NO ₄ .HCL	339,8	pK _a = 8,6	195-197	s	s	i	s

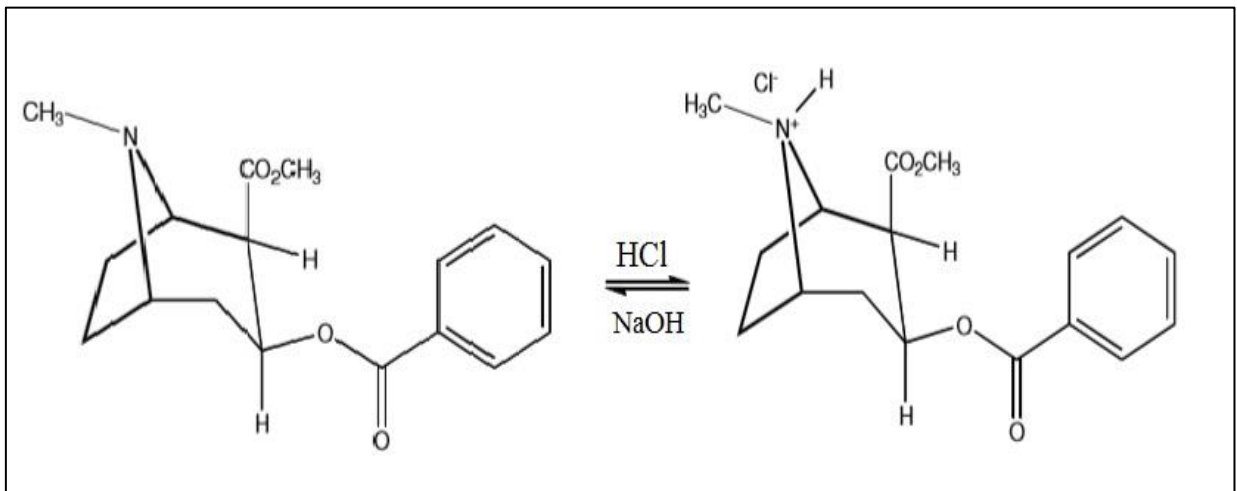
Notas: s- solúvel; i- insolúvel.

Fonte: BOTELHO, 2011.

² União Internacional de Química Pura e Aplicada.

A cocaína é uma base fraca capaz de reagir com soluções aquosas de ácidos orgânicos ou inorgânicos formando sais, como o cloridrato de cocaína (reação com HCl). De forma inversa, a cocaína na forma de sal é facilmente convertida em base livre pela adição de bases inorgânicas como NaOH e Na₂CO₃ (MALDANER; BOTELHO, 2012). Estas reações, exibidas na figura 1.5, são rotineiramente empregadas em processos de extração, refino e produção de diferentes formas de apresentação da cocaína.

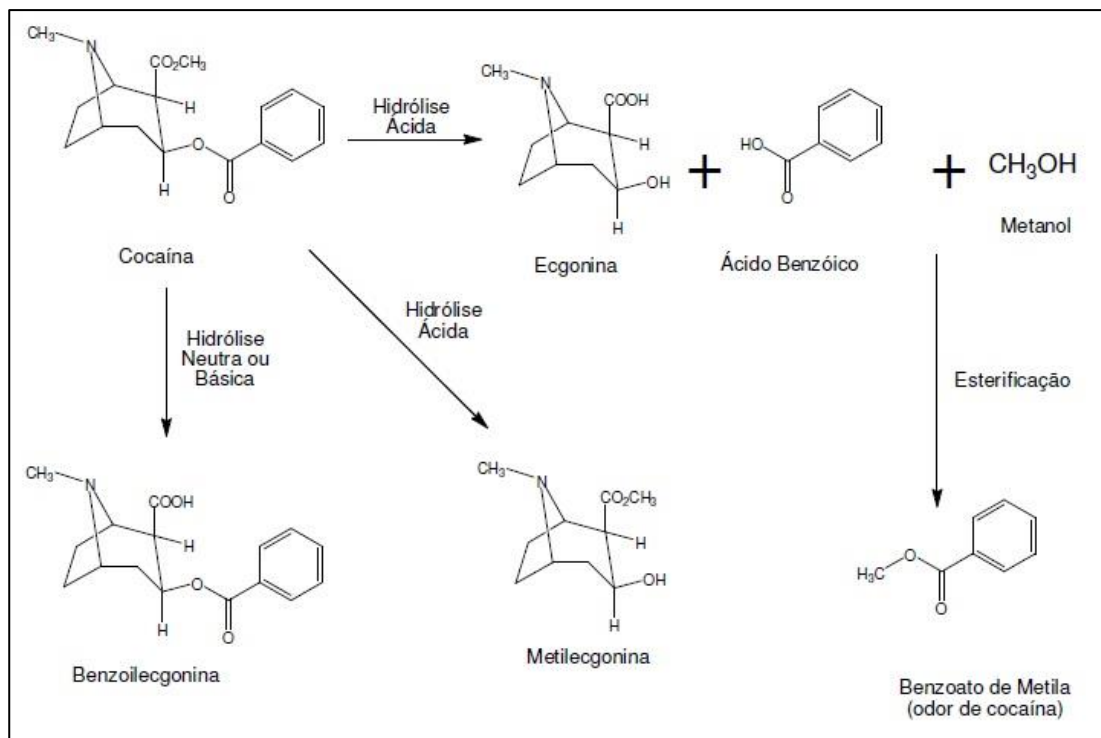
Figura 1.5 - Conversão química entre cocaína formas base livre e cloridrato de cocaína.



Fonte: MALDANER; BOTELHO, 2012.

Os grupos ésteres da molécula são particularmente importantes por serem hidrolisados em processos de metabolismo e excreção. De forma similar, a presença de umidade e/ou de substâncias ácidas ou alcalinas promove a hidrólise total ou parcial das ligações ésteres, resultando em produtos de degradação como mostrado na figura 1.6. Verifica-se que a cocaína na forma de base livre é mais propensa às reações de hidrólise que a forma de cloridrato de cocaína (MALDANER; BOTELHO, 2012).

Figura 1.6 - Reações de hidrólise da cocaína.



Fonte: BOTELHO, 2011.

1.7 Formas de apresentação

A cocaína pode ser encontrada em diferentes formas, tanto sob o aspecto físico quanto em relação às características químicas. Zacca et al. (2014) sugerem a seguinte padronização para as formas de apresentação da cocaína:

- Pasta base: Cocaína na forma de base livre. É o primeiro produto da extração das folhas de coca, sendo comumente encontrada em pó ou grumos, raramente é encontrada na forma pastosa. Normalmente apresenta coloração bege ou pardacenta escura. Pode ser consumida fumada pura ou misturada com tabaco ou *Cannabis*.
- Cocaína base: Cocaína na forma de base livre. Corresponde à pasta base após processos de oxidação e remoção de determinados alcaloides com o objetivo de obter-se um produto mais puro. Apresenta coloração bege mais clara na forma de pó e/ou grumo. Consome-se fumada pura ou misturada com tabaco ou *Cannabis*.

- Crack: Cocaína na forma de base livre, de coloração marfim ou pardacenta, é encontrada na forma de pedras. Corresponde à cocaína que passou por etapas de aquecimento, onde a cocaína base é fundida, e ao resfriar se solidifica formando pedras. A definição desta forma de apresentação depende da característica física da pedra fundida, que não é friável (não se esfarela com facilidade). Esta forma é consumida na forma fumada.
- Merla: Cocaína na forma de base livre. Apresenta elevado teor de água (70%) e de sais de sódio (sulfato, bicarbonato e carbonato). Apresenta aspecto de uma pasta branca molhada. Esta forma de apresentação é fumada geralmente junto com tabaco ou *Cannabis*.
- Cloridrato de cocaína: Cocaína na forma de sal, sendo obtida pela reação da cocaína base com ácido clorídrico e precipitado em solventes orgânicos (éter etílico, acetona, acetato de n-butila, entre outros). Esta forma é geralmente encontrada na forma de pó de cor branca e seu uso pode ocorrer pelas vias intranasal ou intravenosa.

A partir da segunda metade da década passada, diversos meios de comunicação do Brasil têm noticiado o surgimento de uma forma de apresentação da cocaína conhecida como Oxi. Segundo a mídia, o Oxi seria uma “nova droga” mais potente que o crack (MENICONI, 2011). Foi amplamente divulgado que o Oxi seria diferente do crack por este conter sais de carbonato ou bicarbonato, enquanto o Oxi teria óxido de cálcio e querosene ou gasolina em sua formulação (MALDANER; BOTELHO, 2012). Estudo de Silva Junior et al. (2012) comprovou não haver diferenças químicas significativas entre a composição do Oxi e as demais formas de apresentação da cocaína. O estudo demonstrou que o Oxi não encontra respaldo técnico para ser classificado uma como nova droga e tampouco como uma nova forma de apresentação da cocaína, uma vez que seus componentes majoritários e minoritários, bem como os adulterantes, são os mesmos observados em formas de apresentação comumente encontradas da cocaína. O que seria uma nova droga ou uma nova forma de apresentação da cocaína constitui-se como uma nomenclatura arbitrária sem qualquer rigor científico.

1.8 Aspectos toxicológicos

1.8.1 Toxicocinética

1.8.1.1 Absorção

A cocaína pode ser administrada por diferentes vias, entretanto, as mais comuns são as vias intranasal, intravenosa e pulmonar (forma fumada). Outras vias, porém, menos usuais, são a ingestão oral ou aplicação em membranas mucosas (BORTOLOTTI et al., 2012).

A velocidade de absorção da cocaína e o pico de concentração plasmática alcançado são influenciados pela via de administração (CONE, 1995; JENKINS, 2008). As formas fumada e intravenosa de administração da cocaína resultam em picos mais rápidos e intensos em relação à via intranasal. A via intranasal de uso acarreta em início mais lento de ação e maior tempo de duração do efeito da droga, o que pode ser explicado pela ação vasoconstritora local promovida pela cocaína, de forma a retardar a absorção e, ao mesmo tempo, garantir uma absorção gradual determinando assim uma maior duração de ação da droga (FLEMING; BYCK; BARASH, 1990; POMARA et al., 2012). A absorção pulmonar é extremamente eficiente em virtude da extensa área de absorção e intenso fluxo sanguíneo local. A tabela 1.2 apresenta intervalos de tempo de início de ação, pico plasmático e duração do efeito da cocaína, conforme a via de administração.

Tabela 1.2 - Variação de parâmetros toxicocinéticos de acordo com a via de administração.

Via	Início	Pico	Duração
Intranasal	Em até 5 minutos	15 a 20 minutos	60 a 90 minutos
Intravenosa	10 a 60 segundos	3 a 5 minutos	20 a 60 minutos
Inalatória	3 a 5 segundos	1 a 3 minutos	5 a 15 minutos

Fonte: GOLDSTEIN; DESLAURIERS; BURDA, 2009. (Adaptado).

A biodisponibilidade estimada para a via intranasal após um período de monitoramento de 12 horas é de aproximadamente 94%, enquanto para a forma fumada é de 70% (CONE, 1995). Para a forma fumada, nem toda a cocaína empregada é vaporizada. A biodisponibilidade depende de uma série de aspectos tais como temperatura de volatilização, correntes laterais de fumaça e habilidade do usuário em manusear dispositivo gerador da fumaça (JENKINS, 2008).

1.8.1.2 Distribuição

A fase de distribuição é rápida. Após 15 minutos da administração intravenosa, concentrações mais elevadas são encontradas no cérebro, baço, rins e pulmões; concentrações menores são encontradas no sangue, coração e músculos (JENKINS, 2008). A cocaína fumada pode alcançar o cérebro mais rapidamente que a forma intravenosa (CONE, 1995). A característica lipofílica da molécula de cocaína favorece a transposição de barreiras biológicas como as barreiras hematoencefálica e a placentária (CHASIN; MÍDIO, 1997). A cocaína liga-se às proteínas plasmáticas albumina e α -1-glicoproteína ácida, em percentual de aproximadamente 90% (CHASIN; SILVA, 2003; JENKINS, 2008).

1.8.1.3 Metabolismo

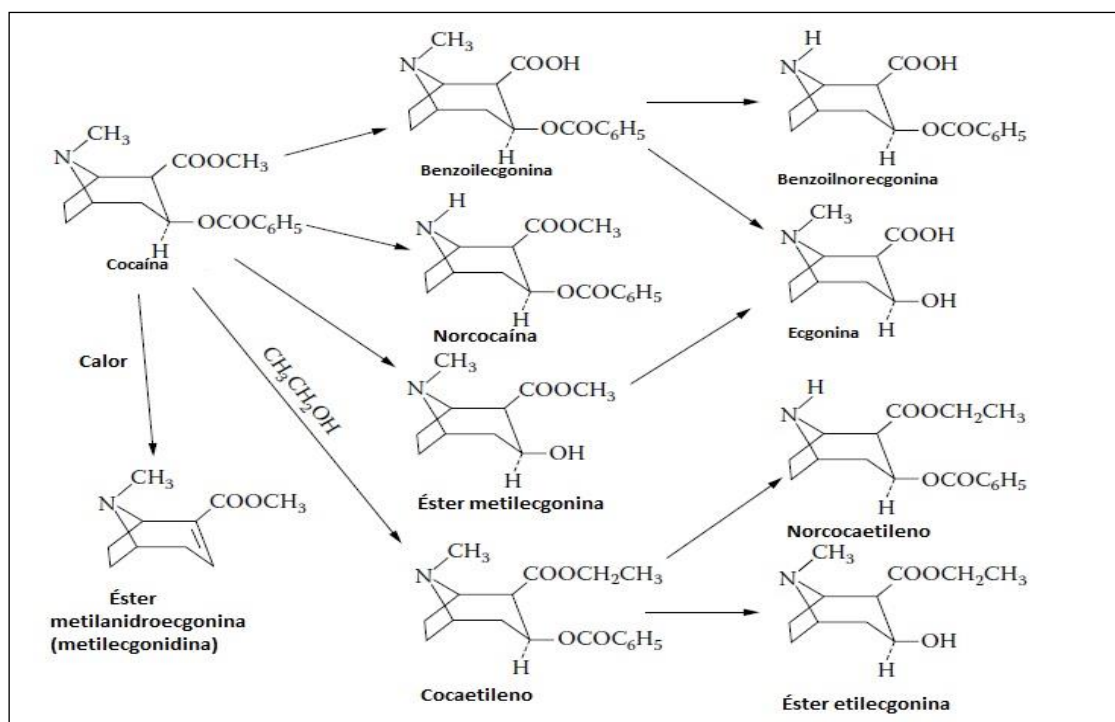
O metabolismo da cocaína pode ocorrer por via hidrolítica, oxidativa ou pela combinação de ambas (CONE et al., 1998). A principal rota de metabolismo da cocaína é pela hidrólise das ligações ésteres. A pseudocolinesterase e esterases hepáticas produzem o metabólito éster metilecgonina (EME). O segundo maior metabólito da cocaína, a benzoilecgonina (BE), é gerado espontaneamente em pH fisiológico. Evidências indicam que a BE pode também ser gerada pela ação de carboxilesterases hepáticas (JENKINS, 2008). Hidrólises adicionais da EME e BE resultam na ecgonina. Metabólitos minoritários como o meta- e para-hidroxi-cocaína e meta- e para-BE são resultantes de hidroxilações da cocaína e BE (KOLBRICH et al., 2006). A cocaína pode ser N desmetilada pelo sistema citocromo P 450 e originar o metabólito ativo norcocaína (JENKINS, 2008).

A co-administração de cocaína e etanol leva a formação do metabólito cocaetileno via reação de transesterificação que ocorre no fígado (BORTOLOTTI et al., 2012; POMARA et al., 2012). O cocaetileno é um metabólito ativo que apresenta muitas propriedades neuroquímicas e farmacológicas em comum à cocaína (HERBST et al., 2011). Este metabólito pode ser empregado como um marcador da co-administração de cocaína e etanol.

Na forma fumada, devido à pirólise, forma-se o éster metilanidroecgonina (EMA), também conhecido como metilecgonidina, que no organismo é convertido em anidroecgonina (AE). Essas substâncias permitem diferenciar a forma de uso da cocaína, evidenciando o uso do crack (CHASIN; CARVALHO, 2008).

A figura 1.7 ilustra reações envolvidas no metabolismo da cocaína.

Figura 1.7 - Reações envolvidas no metabolismo da cocaína.



Fonte: JENKINS, 2008. (Adaptado).

1.8.1.4 Excreção

Somente uma pequena parcela da cocaína (1-9%) é eliminada inalterada na urina (dependendo do pH), sendo possível a detecção em intervalo de 3-6 horas após o uso (FLEMING; BYCK; BARASH, 1990; JENKINS, 2008). Os principais metabólitos excretados na urina são o EME (32-49%), BE (35-54%) (JENKINS, 2008).

Em um intervalo de 72 horas, a eliminação de BE, EME e cocaína, somadas, representam em média 55,5%, 43,3% e 24,2% das doses administradas pelas vias intravenosa, intranasal e inalatória, respectivamente (CONE et al., 1998). Os metabólitos BE e EME podem ser detectados em urina em período de 2 a 3 dias após a exposição, enquanto os demais metabólitos tendem a não serem detectados em um período superior a 48 horas (CONE et al., 1998; PASSAGLI; CARVALHO, 2013).

1.8.2 Toxicodinâmica

Os mecanismos moleculares da atuação da cocaína no organismo humano são múltiplos e complexos. Entre os mais destacados mecanismos estão a inibição da recaptação dos neurotransmissores nas fendas sinápticas e o bloqueio de canais de sódio em membranas

celulares (BORTOLOTTI et al., 2012; VONGPATANASIN et al., 1999; ZIMMERMAN, 2012).

A cocaína é um agente simpatomimético de ação indireta que se liga a transportadores pré-sinápticos bloqueando a recaptação de noradrenalina, dopamina e serotonina (LIZASOAIN; MORO; LORENZO, 2002; TREADWELL; ROBINSON, 2007). Como consequência deste bloqueio, ocorre potencialização da neurotransmissão associada aos três neurotransmissores mencionados anteriormente (POMARA et al, 2012). As alterações no sistema dopaminérgico são as mais relevantes e estão relacionadas ao mecanismo de recompensa e adição (PULCHERIO et al., 2010).

A cocaína bloqueia os canais de sódio produzindo efeito anestésico local. Além disso, é capaz de estimular a liberação do vasoconstritor endotelina-1 e de inibir a formação do óxido nítrico pelas células endoteliais (MO et al., 1998; PRADHAN et al., 2008; WILBERT-LAMPEN et al., 1998).

A cocaína promove o aumento da ativação plaquetária contribuindo para a ocorrência de eventos adversos relacionados à formação de trombos (HEESCH et. al., 2000; KUGELMASS et. al., 1993). Adicionalmente, a cocaína induz o aumento de cálcio intracelular na musculatura vascular lisa e no cérebro (FLEMING; BYCK; BARASH, 1990; ZHANG et al., 1996). O aumento do influxo de cálcio pode desempenhar relevante papel em eventos isquêmicos envolvendo a exposição à cocaína (ZHANG et al., 1996).

1.8.3 Toxicidade

As consequências do uso abusivo da cocaína se expressam no aparecimento de efeitos tóxicos, cuja intensidade varia de acordo com as condições de exposição (CHASIN; SILVA, 2003). O quadro 1.2 apresenta as principais manifestações decorrentes da toxicidade da cocaína.

Quadro 1.2- Toxicidade da cocaína em diferentes sistemas fisiológicos.

Sistema fisiológico	Manifestações clínicas	Referências
Sistema nervoso central	Euforia, agitação, convulsões, acidente vascular cerebral, hipertermia, ansiedade e alucinações.	CALLAWAY; CLARK, 1994; FLEMING; BYCK; BARASH, 1990; PASSAGLI; CARVALHO, 2013; ZIMMERMAN, 2012.
Sistema cardiovascular	Infarto do miocárdio, angina pectoris, aterosclerose, miocardites, cardiomiopatias, arritmias, endocardites, dissecção da aorta, vasculites e hipertensão.	BOGHDADI; HENNING, 1997; EGRED; DAVIS, 2005.
Sistema respiratório	Isquemia e destruição da cartilagem do septo nasal, seios nasais, cornetos e palato, epiglotite, asma, edema e hipertensão pulmonar.	BOGHDADI; HENNING, 1997; MAYO-SMITH; SPINALE, 1997; RESTREPO et al., 2007; SEYER; GRIST; MULLER, 2002; TSENG; SUTTER; ALBERTSON, 2014.
Sistema gastrintestinal	Úlceras gastroduodenais, infarto mesentérico, isquemia intestinal e pancreatite.	CARLIN; NGUYEN; DEPASQUALE, 2014; CEREZO-RUIZ et al., 2012; LOUREIRO et al., 2012.
Sistema renal	Rabdomiólise, nefrite intersticial, glomeronefrite, microangiopatia trombótica, infarto renal.	NZERUE; HEWAN-LOWE; RILEY, 2000; WHITE; LAMBE 2003; ZIMMERMAN, 2012.

Fonte: o autor.

Além das manifestações clínicas apresentadas no quadro 1.2, as complicações associadas ao uso da cocaína podem afetar as gestantes e os fetos. Os efeitos adversos dependem da dose, do tempo de uso e do estágio da gravidez (FAJEMIRIKUN-ODUDEYI; LINDOW, 2004). As complicações incluem: parto prematuro, ruptura da placenta e aborto espontâneo, retardo do crescimento intra-uterino e alterações no sistema nervoso central que

podem afetar permanentemente o funcionamento cerebral de forma a prejudicar, em fases posteriores, respostas aos estímulos ambientais (BEHNKE; SMITH, 2013; GLAUSER; QUEEN, 2007; GOLDSTEIN; DESLAURIERS; BURDA, 2009)

1.9 Adulterantes em amostras de cocaína

A cocaína de rua³ é normalmente uma mistura de cocaína e de diferentes substâncias. Bermejo-Barrera et al. (1999) dividem estas substâncias em quatro categorias distintas: impurezas, diluentes, adulterantes e contaminantes.

As impurezas são produtos de origem natural presentes nas folhas de coca. Exemplos: cis- e trans-cinamoilcocaína. Produtos de degradação da cocaína, como a benzoilecgonina e ácido benzóico também podem ser enquadrados nesta categoria.

Os diluentes são substâncias farmacologicamente inertes adicionadas à cocaína com o objetivo de apenas aumentar o volume da droga. Exemplos: amido, açúcares, ácido bórico, carbonatos e bicarbonatos.

Adulterantes são compostos farmacologicamente ativos adicionados com o intuito de mimetizar ou potencializar o efeito da droga. A adição de adulterantes ao produto final permite não apenas mimetizar o efeito da droga, mas também aumentar o volume final. Destaca-se que a adição de adulterantes permite a obtenção de produto com características que dão a impressão de melhor qualidade ou, pelo menos, mascaram a baixa qualidade do produto (COLE et al., 2011) . Enquadram-se nesta categoria, entre outras substâncias, os anestésicos locais (lidocaína, benzocaína, etc.) e substâncias estimulantes como a cafeína.

Contaminantes são substâncias presentes em amostras em decorrência de contaminação durante a preparação do produto final a partir das folhas de coca. Exemplos: solventes e cátions oriundos de produtos empregados no refino. Além de contaminantes de origem química, pode ocorrer também a presença de contaminantes de origem biológica como bactérias e fungos (BERMEJO-BARRERA et al.,1999).

1.10 Aspectos analíticos

1.10.1 Técnicas de análise de amostras de cocaína

Existem diferentes técnicas disponíveis para a análise de amostras apreendidas suspeitas de conterem cocaína. Na rotina de laboratórios forense, ocorre o predomínio das

³ O termo cocaína de rua será empregado neste trabalho para designar amostras de cocaína vendidas pelos traficantes aos usuários.

técnicas cromatográficas. Destaca-se a Cromatografia em Camada Delgada (CCD), a Cromatografia Gasosa (CG) e a Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE). Outras técnicas para a análise de amostras de cocaína incluem a Espectrometria na região do Infravermelho e a Eletroforese Capilar (SCIENTIFIC WORKING GROUP FOR THE ANALYSIS OF SEIZED DRUGS - SWGDRUG, 2005).

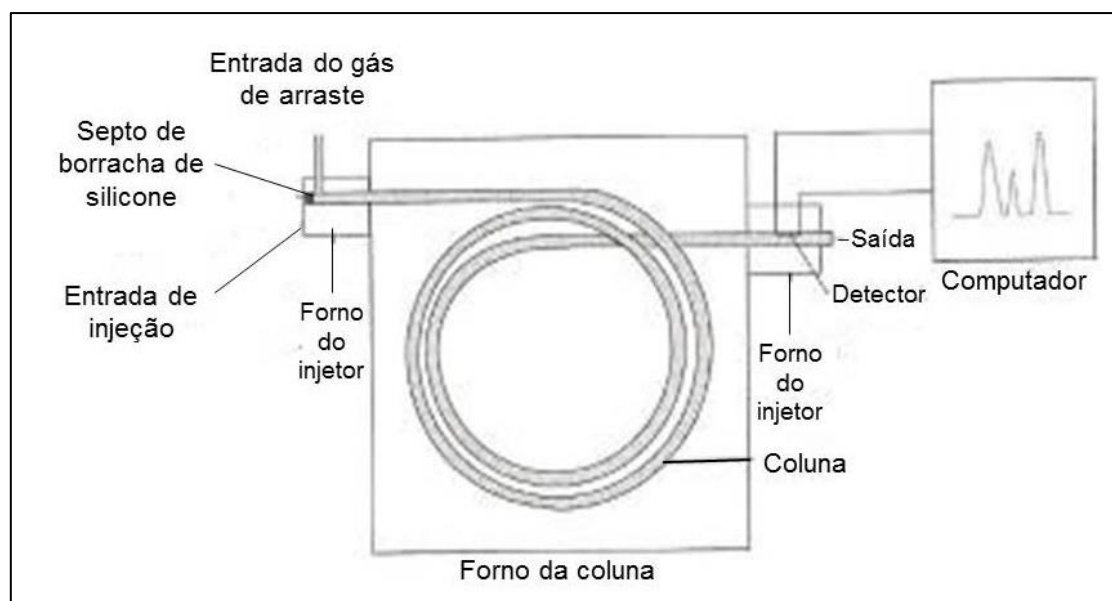
Neste trabalho será dado destaque para a Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas (CG-EM)

1.10.2 CG-EM

Na cromatografia gasosa, a amostra, no estado gasoso, é transportada por uma fase móvel (gás de arraste), geralmente hélio, nitrogênio ou hidrogênio, em uma coluna geralmente revestida por um líquido de alto ponto de ebulição (fase estacionária). À medida que a amostra vai fluindo pela coluna, os componentes desta amostra vão sendo gradualmente separados. A separação é resultante da interação diferencial entre os componentes da amostra e a fase estacionária. As interações diferenciais podem ser decorrentes de diferentes pontos de ebulição, solubilidade, volatilidade, polaridade, interação química específica ou qualquer outra propriedade que distinga um componente da amostra em relação aos demais (AGILENT TECHNOLOGIES, 2002).

A figura 1.8 mostra de forma esquemática os componentes básicos de um cromatógrafo a gás.

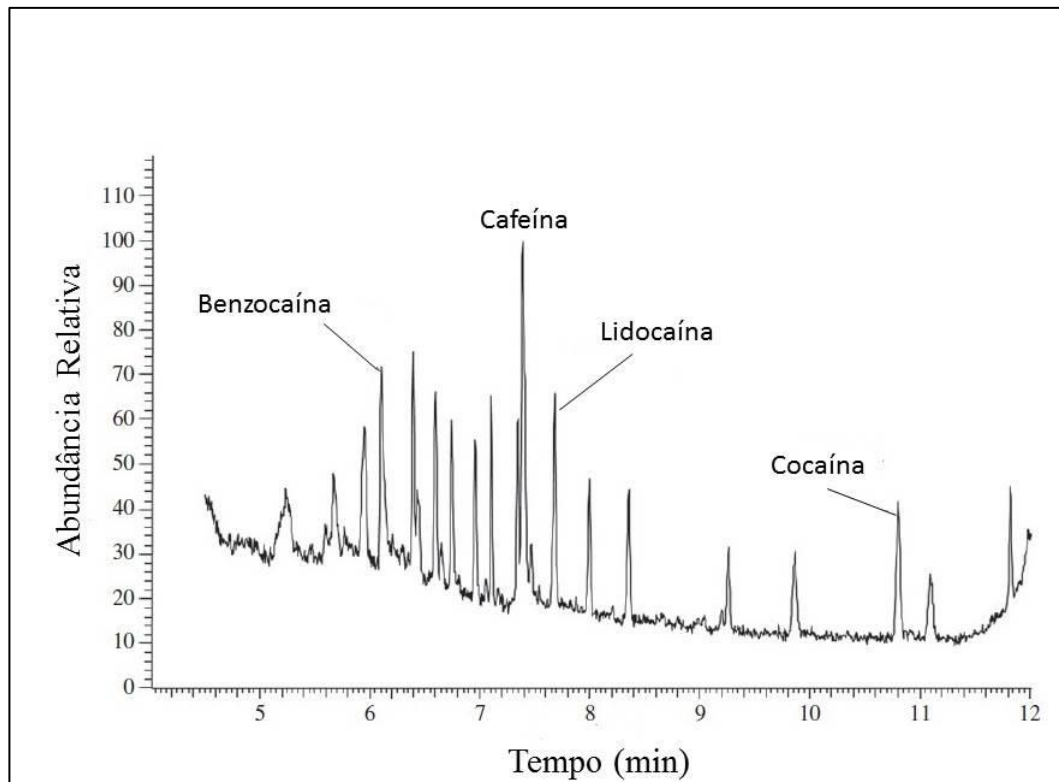
Figura 1.8 - Componentes básicos de um cromatógrafo a gás.



Fonte: HARRIS, 2011. (Adaptado).

A amostra é injetada através de um septo para o interior da entrada aquecida onde ocorre a vaporização da amostra. O vapor é arrastado pela coluna por meio do gás de arraste e os analitos separados fluem pelo detector, cuja resposta é observada em um computador. A coluna é mantida aquecida para proporcionar uma pressão de vapor que possibilite a eluição dos analitos em um tempo razoável. O detector deve ser mantido em uma temperatura que possibilite os analitos permanecerem no estado gasoso (HARRIS, 2011). O resultado do processo de separação pode ser acompanhado pelo cromatograma gerado. A figura 1.9 exibe um cromatograma resultante da análise de uma amostra apreendida de cocaína.

Figura 1.9 - Cromatograma de uma amostra de cocaína analisada por CG-EM.

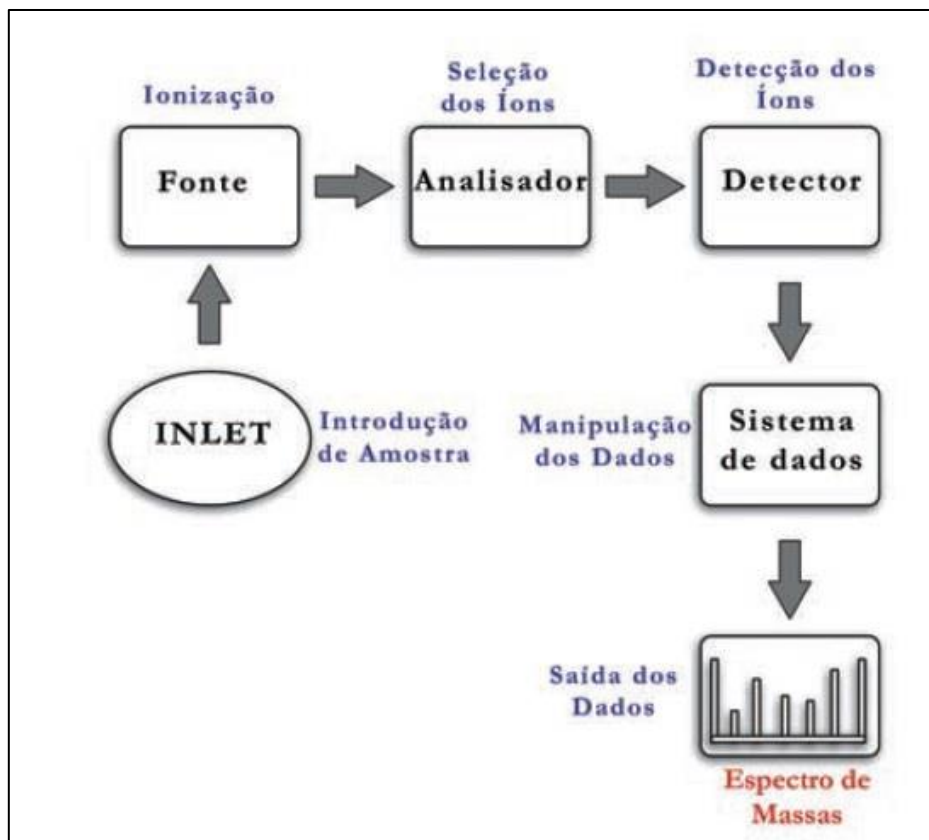


Fonte: MAGALHÃES et al., 2013.(Adaptado).

Diferentes sistemas de detecção podem ser empregados na CG. Um dos sistemas mais empregados para análises forenses é a espectrometria de massas. Neste caso, ocorre o acoplamento de um espectrômetro de massas na saída da coluna cromatográfica de forma a permitir a detecção dos componentes da amostra previamente separados na coluna. Um *software* apropriado processa os dados obtidos fornecendo informações qualitativas e quantitativas (BONATO, 2006). Um espectrômetro de massas é composto basicamente por quatro partes: sistema de introdução das amostras, fonte de íons, analisador de massas e

detector (SILVERSTEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2007). A figura 1.10 ilustra de forma esquemática os principais componentes de um espectrômetro de massas.

Figura 1.10 - Ilustração esquemática dos principais componentes de um espectrômetro de massas.

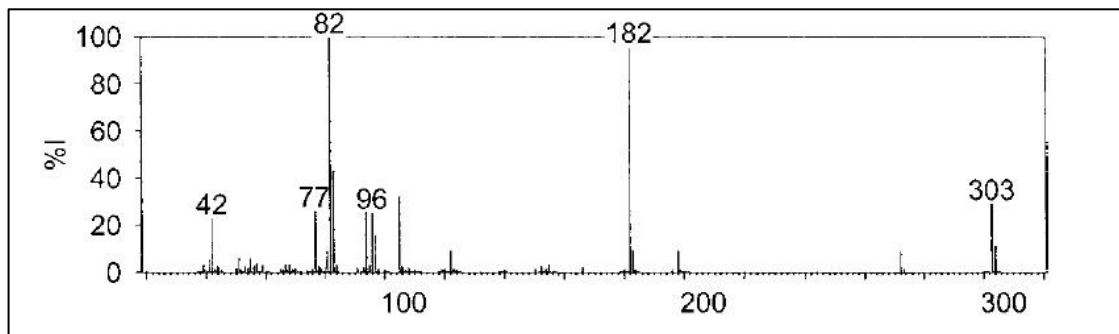


Fonte: LANÇAS, 2009.

Quando se acopla um espectrômetro de massas a um cromatógrafo, este funciona como o sistema de introdução de amostra para o espectrômetro de massas. Neste caso, as substâncias previamente separadas na coluna cromatográfica são introduzidas na fonte de ionização do espectrômetro de massas, onde as moléculas dos analitos são convertidas em fragmentos iônicos (LANÇAS, 2009). Os fragmentos iônicos gerados são direcionados para o analisador de massas onde são separados conforme suas razões massa/carga (m/z) e posteriormente encaminhados para a detecção, onde um *software* adequado efetua cálculos e gera o espectro de massas (LANÇAS, 2009; SILVERSTEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2007).

A figura 1.11 exibe o espectro de massas da cocaína.

Figura 1.11 - Espectro de massas da cocaína obtido por ionização por impacto de elétrons.



Fonte: MOFFAT; OSSELTON; WIDDOP, 2011.

O acoplamento de um espectrômetro de massas a um cromatógrafo permite estudar a eluição de cada composto sob a forma de um cromatograma de corrente iônica total (*total ionic current*, - TIC) de uma faixa de massas ou pelo monitoramento de íons selecionados (*selected-ion monitoring*, - SIM). Cromatogramas obtidos no modo SIM são altamente seletivos, enquanto aqueles obtidos com TIC possibilitam, além da visualização do pico no cromatograma, também a observação do espectro do composto (SOARES, 2006). Os espectros obtidos de uma amostra desconhecida podem ser comparados aos presentes em um banco de espectros de *softwares* específicos (bibliotecas) ou aos espectros de padrões para identificação de seus componentes.

1.11 Validação de metodologia analítica

Os métodos empregados em laboratórios de análises químicas devem ser avaliados e testados para assegurar que forneçam resultados confiáveis para a aplicação pretendida (UNODC, 2009). Validar uma metodologia analítica significa confirmar por exame e fornecimento de evidência objetiva que os requisitos específicos para determinado uso pretendido são atendidos (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS - ABNT, 2005). Em outras palavras, é um conjunto de procedimentos que certifica que o método analítico é adequado para a finalidade a qual se destina.

A ABNT NBR ISO/IEC 17025:2005⁴ estabelece que os laboratórios devam validar os métodos nas seguintes ocasiões:

- Métodos não normalizados;
- Métodos desenvolvidos pelo próprio laboratório;

⁴ Norma que estabelece requisitos gerenciais e técnicos para a implementação de sistema de gestão da qualidade em laboratórios de ensaio e calibração.

- Métodos normalizados usados fora dos escopos para os quais foram concebidos;
- Ampliações e modificações de métodos normalizados.

O processo de validação também deve ser realizado se é necessário demonstrar a equivalência de resultados obtidos por dois métodos, por exemplo: entre um método desenvolvido pelo laboratório e outro normalizado (EURACHEM, 2014).

Para avaliar a adequabilidade de um determinado método em um procedimento de validação, são necessários estudos dos parâmetros analíticos de validação, também conhecidos como figuras de mérito ou parâmetros de desempenho (PASSAGLI; MARINHO; LORDEIRO, 2013). Os parâmetros analíticos normalmente empregados em validação de métodos de separação são: seletividade, linearidade e faixa de aplicação, precisão, exatidão limite de detecção, limite de quantificação e robustez (RIBANI et al., 2004). Diferentes órgãos como *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human use* (ICH), *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC), *International Organization for Standardization* (ISO), Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e o Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia (INMETRO) definem quais parâmetros devem ser avaliados e seu critério de aceitação, conforme os objetivos do método (PASSAGLI; MARINHO; LORDEIRO, 2013). O que se observa é que não há um procedimento padronizado para a execução de uma validação analítica. Como existem diferentes órgãos responsáveis pelo acompanhamento e credenciamento de laboratórios, é importante destacar que as diferentes terminologias e parâmetros de validação têm, em geral, o mesmo significado, porém, descrito de maneira distinta para aplicações diferentes (RIBANI et al., 2004).

O Quadro 1.3 exhibe os parâmetros definidos pelo INMETRO conforme o tipo de análise.

Quadro 1.3 - Parâmetros de validação conforme o tipo de ensaio.

Parâmetros	Tipo de ensaio			
	Qualitativo	Determinação do componente (ou analito) em maior teor (1)	Análise de elementos menores e Traços (2)	Propriedades Físicas
Precisão		√	√	√
Seletividade	√	√	√	√
Tendência / recuperação		√	√	√
Robustez	√	√	√	√
Sensibilidade / linearidade / faixa de trabalho		√	√	√
Limite de detecção	√		√	
Limite de quantificação			√	

Fonte: INMETRO, 2011.

O Quadro 1.4 exibe os parâmetros de validação recomendados pelo UNODC para métodos qualitativos e quantitativos em amostras apreendidas de drogas ilícitas.

Quadro 1.4 - Parâmetros de validação recomendados pelo UNODC (2009) para análise de drogas ilícitas.

Parâmetro	Ensaio	Ensaio
	Qualitativo	Quantitativo
Seletividade	sim	sim
Linearidade e faixa de trabalho	não	sim
Limite de Detecção	sim	sim
Limite de quantificação	não	sim ⁵
Precisão (em condições de repetitividade e/ou de precisão intermediária)	sim	sim
Reprodutibilidade	não	sim*
Exatidão (Tendência)	não	sim
Recuperação	não	sim
Incerteza da medição	não	sim
Estabilidade	sim	sim
Robustez	não	sim*

FONTE: O autor.

⁵ * parâmetro não obrigatório.

1.11.1 Parâmetros analíticos de validação

1.11.1.1 Seletividade/Especificidade

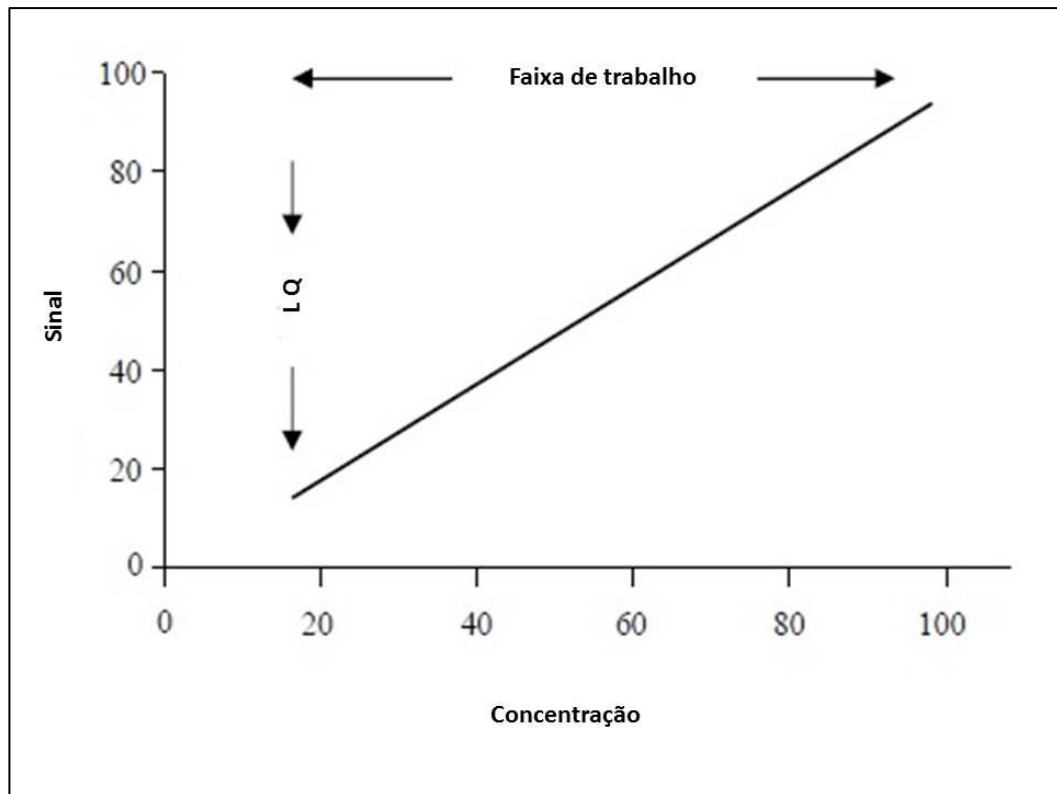
Os termos seletividade e especificidade referem-se à capacidade do método analítico determinar um analito em particular sem a interferência de outros componentes de comportamentos similares presentes na matriz (EURACHEM, 2014). Estes interferentes podem incluir impurezas, produtos de degradação, elementos da matriz entre outros (ICH, 2005). O termo seletividade é preferido pela IUPAC (ASSOCIATION OF OFFICIAL ANALYTICAL CHEMISTS – AOAC, 2012). Como regra geral, a seletividade deve ser boa o suficiente para garantir que o desempenho do método não seja afetado pela presença de interferentes (THOMPSON; ELLISON; WOOD, 2002).

1.11.1.2 Linearidade e faixa de trabalho

A linearidade é a capacidade de uma metodologia analítica demonstrar que os resultados obtidos são diretamente proporcionais à concentração do analito na amostra, em um dado intervalo de concentrações (ANVISA, 2003). Na prática, a linearidade é avaliada através de curvas de calibração, seguido de um tratamento estatístico apropriado (LANÇAS, 2004).

A faixa de trabalho é o intervalo entre as concentrações superior e inferior do analito na amostra para o qual o procedimento analítico apresenta níveis adequados de precisão, exatidão e linearidade, devendo abranger todo o intervalo de aplicação para o qual o método será empregado (ICH, 2005; INMETRO, 2011). É recomendável que a concentração mais esperada da amostra situe-se, sempre que possível, no centro da faixa de trabalho, e que a extremidade inferior da curva de calibração coincida com o limite de quantificação (LQ) para análises em nível de traços (INMETRO, 2011) A figura 1.12 ilustra uma curva de calibração com as indicações da faixa de trabalho e LQ.

Figura 1.12 - Curva de calibração com a indicação do LQ e da faixa de trabalho.



Fonte: EURACHEM, 2014. (Adaptado)

1.11.1.3 Limite de detecção

O limite de detecção (LD) é a menor quantidade ou concentração de um analito que pode ser detectado, mas não necessariamente quantificado, sob as condições experimentais estabelecidas (ANVISA, 2003; ICH, 2005). O LD pode ser estimado de diferentes maneiras: pela relação sinal/ruído, pelo método baseado no desvio padrão do branco da amostra e pelo método baseado em parâmetros da curva analítica.

O LD pode ser considerado como a concentração ou quantidade do analito que gere um sinal três vezes maior que o ruído do sistema (N) (ICH, 2005; LANÇAS, 2004). Neste caso, o LD pode ser obtido pela equação 1.1:

$$LD = 3N \quad (1.1)$$

O método para estimar LD com base na variabilidade do branco da amostra consiste em realizar n medidas do branco da amostra e considerar o LD como a média (\bar{x}) obtida para o branco mais três vezes o desvio padrão (s) das leituras do branco, conforme apresentado na equação 1.2 (AOAC, 2012; INMETRO, 2011).

$$LD = \bar{x} + 3s \quad (1.2)$$

Para estimar o LD a partir da curva de calibração, no mínimo três curvas devem ser construídas contendo concentrações próximas ao suposto limite de quantificação (ANVISA, 2003). O LD pode ser estimado a partir do o desvio padrão (s) do intercepto no eixo Y e do coeficiente angular (S) da reta obtida, conforme equação 1.3 (ANVISA, 2003; ICH, 2005):

$$LD = 3,3 \frac{s}{S} \quad (1.3)$$

Nos casos em que o LD é estimado a partir de cálculos e extrapolações, o valor obtido pode ser validado por meio de análises independentes de um número apropriados de amostras contendo concentrações conhecidas no LD ou próximas a ele (ICH, 2005).

1.11.1.4 Limite de quantificação

O limite de quantificação (LQ) é a menor quantidade ou concentração de um analito que pode ser quantificado com precisão e exatidão aceitáveis, sob as condições experimentais estabelecidas (ANVISA, 2003; ICH, 2005). Assim como o LD, o LQ pode ser estimado de diferentes maneiras.

O LQ pode ser considerado como a concentração ou massa do analito que gere um sinal dez vezes maior que o ruído do sistema (N) (ICH, 2005). Neste caso, o LQ pode ser obtido pela equação 1.4:

$$LQ = 10N \quad (1.4)$$

O método para estimar LQ com base na variabilidade do branco da amostra consiste em realizar n medidas do branco da amostra e considerar o LQ como a média (\bar{x}) obtida para o branco mais dez vezes o desvio padrão (s) das leituras do branco, conforme equação 1.5 (INMETRO, 2011).

$$LQ = \bar{x} + 10s \quad (1.5)$$

Para estimar o LQ a partir da curva de calibração, no mínimo três curvas devem ser construídas contendo concentrações próximas ao suposto limite de quantificação (ANVISA, 2003). O LQ pode ser estimado a partir do desvio padrão (s) do intercepto no eixo Y e do coeficiente angular (S) da reta obtida, conforme equação 1.6 (ANVISA, 2003; ICH, 2005):

$$LQ = 10 \frac{s}{S} \quad (1.6)$$

O LQ estimado deve ser validado subsequentemente pela análise independente de um número apropriado de amostras de concentrações conhecidas preparadas no valor de LQ ou próximas a ele (ICH, 2005).

1.11.1.5 Precisão

A precisão de um método analítico expressa a concordância dos resultados (ou grau de dispersão) de uma série de medidas de uma mesma amostra homogênea em condições definidas (ANVISA, 2003; ICH, 2005). Reflete erros indeterminados e aleatórios, impossíveis de serem eliminados, e que resultam em flutuações ocasionais nos resultados (PASSAGLI; MARINHO; LORDEIRO, 2013). A precisão pode ser avaliada a partir do coeficiente de variação de uma série de medidas e pode ser determinada em três níveis: repetitividade, precisão intermediária e reprodutibilidade (ANVISA, 2003; ICH, 2005; INMETRO, 2011).

A repetitividade (precisão intra-corrída) avalia a concordância entre os resultados em um curto período de tempo, com o mesmo analista e mesma instrumentação (ANVISA, 2003). Conforme o INMETRO (2011), as condições de repetitividade podem ser caracterizadas utilizando:

- Mesmo procedimento de medição;
- Mesmo observador (analista);
- Mesmo instrumento e sob mesmas condições;
- Mesmo local;
- Repetições no menor espaço de tempo possível.

A precisão intermediária é a concordância entre os resultados dentro do mesmo laboratório, mas obtidos em diferentes dias, com diferentes analistas e /ou equipamentos diferentes (ANVISA, 2003). O objetivo é obter uma estimativa que reflita as fontes de variação que ocorrem na rotina do laboratório, como diferentes analistas, diferentes dias etc (EURACHEM, 2014). A precisão intermediária é estudada avaliando a mesma amostra,

amostras idênticas ou padrões, utilizando o mesmo método, no mesmo laboratório e definindo no mínimo uma condição a ser variada (INMETRO, 2011).

A reprodutibilidade expressa a concordância entre resultados obtidos em laboratórios diferentes como em estudos colaborativos usualmente empregados para padronização de metodologias (ANVISA, 2003; ICH, 2005). A reprodutibilidade expressa a variação entre laboratórios (EURACHEM, 2014).

1.11.1.6 Exatidão

A exatidão de um método analítico expressa a concordância entre a média de um número infinito de resultados obtidos pelo método e o valor referência. Uma vez que não é possível realizar um número infinito de medições, a exatidão não pode ser mensurada (EURACHEM, 2014). Assim, a exatidão é avaliada numericamente pela Tendência (INMETRO, 2011).

Os processos mais empregados para avaliar a exatidão são: análise de materiais de referência; comparação entre métodos e ensaios de recuperação (THOMPSON; ELLISON; WOOD, 2002).

Os Materiais de Referência Certificados (MRCs) são materiais de referência acompanhados de um certificado que possui o valor de concentração de uma dada substância, ou grandeza, para cada parâmetro, e uma incerteza associada. É importante que o fornecimento desses MRCs seja realizado por organismos reconhecidos e confiáveis como INMETRO, *National Institute of Standards and Technology* (NIST), *Laboratory of the Government Chemist* (LGC) entre outros (INMETRO, 2011). Os valores obtidos pelo laboratório (média e estimativa de desvio padrão de um conjunto de replicatas) devem ser comparados com os valores do material de referência (MARTINS, 2008). Quando os MRCs não estão disponíveis, podem-se empregar materiais suficientemente bem caracterizados para o estudo. Exemplos destes materiais incluem: materiais caracterizados por um produtor de materiais de referência, mas desprovidos de certificados de incerteza ou outros dados qualificadores; materiais caracterizados pelo fabricante do material; materiais distribuídos em testes de proficiência; materiais caracterizados no laboratório para uso como material de referência (THOMPSON; ELLISON; WOOD, 2002).

Um método de referência pode ser usado para avaliar a tendência de um outro método em validação (THOMPSON; ELLISON; WOOD, 2002). Consiste na comparação da

proximidade dos resultados obtidos por um método em desenvolvimento em relação a um método de referência (RIBANI, 2004).

Na ausência de materiais de referência, a tendência pode ser investigada pela fortificação e recuperação (THOMPSON; ELLISON; WOOD, 2002). A recuperação do analito pode ser estimada pelas análises de amostras fortificadas com quantidades conhecidas do analito. As amostras podem ser fortificadas pelo menos em três níveis diferentes de concentração: baixa, média e alta da faixa de trabalho do método (INMETRO, 2011). Estes estudos podem ser realizados adicionando-se uma quantidade conhecida do padrão analítico à matriz isenta do analito (LANÇAS, 2004).

A recuperação pode ser calculada pela equação 1.7:

$$\text{Recuperação (\%)} = 100 \times \frac{\text{valor obtido}}{\text{valor adicionado}} \quad (1.7)$$

Os limites para aceitação de valores de recuperação variam em função da concentração. Os critérios de aceitação de recuperação para a AOAC estão apresentados na tabela 1.3:

Tabela 1.3 - Critérios de aceitação para ensaios de recuperação.

Concentração	Limite de recuperação (%)
100%	98-101
10%	95-102
1%	92-105
0,1%	90-108
0,01%	85-110
10 µg/g (ppm)	80-115
1 µg/g	75-120
10 µg/kg (ppb)	70-125

Fonte: AOAC, 2012.

A UNODC (2009) estabelece que, para análises de substâncias ilícitas em materiais apreendidos, a recuperação deve ser reprodutível dentro de uma margem de $\pm 15\%$.

1.11.1.7 Robustez

A robustez refere-se à capacidade do método de não sofrer alterações em virtude de pequenas alterações deliberadamente introduzidas em seus parâmetros (LANÇAS, 2004). Essas alterações podem incluir condições ambientais como a temperatura e também condições operacionais como fluxo de fase móvel, tempo de agitação, variação de pH, etc. Este parâmetro analítico fornece uma indicação da segurança do método durante seu uso de rotina (UNODC, 2009).

Para avaliação da robustez de um método, pode-se empregar o teste de Youden. Trata-se de um teste para avaliar a robustez e a influência de cada uma das fontes variações introduzidas (INMETRO, 2011). Outras formas de se avaliar a robustez são por meios de testes estatísticos como t de Student ou Análise de Variância (ANOVA) (PASSAGLI; MARINHO; LORDEIRO, 2013).

1.11.1.8 Estabilidade

A estabilidade de um analito refere-se ao tempo durante o qual as soluções-padrão e da amostra contendo o analito podem ser empregadas nas análises, sem que ocorra decomposição apreciável dentro das condições experimentais estabelecidas (LANÇAS, 2004). O estudo de estabilidade deve abranger todo o procedimento analítico, incluindo o armazenamento anterior e posterior às análises. Em geral, a avaliação da estabilidade é realizada pela comparação de padrões de concentração conhecida preparados recentemente com padrões similares armazenados por diferentes períodos de tempo e em condições variadas (UNODC, 2009).

1.11.1.9 Incerteza da medição

A incerteza da medição é um parâmetro associado ao resultado de uma medida que caracteriza a dispersão dos valores que podem ser atribuídas ao mensurando (AOAC, 2012). Para toda medida realizada haverá uma incerteza associada a ela e o intervalo de incerteza declarado deverá incluir uma faixa na qual se encontram os valores verdadeiros em um certo nível de confiança. Em geral, utiliza-se o intervalo de 95% de confiança (UNODC, 2009).

Para a estimativa da incerteza todos os efeitos reconhecidos que podem influenciar o resultado deverão ser considerados, de forma que a incerteza associada a cada efeito deve ser combinada (EURACHEM, 2014). A incerteza é calculada estimando-se os erros associados às

diversas etapas do processo analítico como pesagem, homogeneização, pipetagem, extração, curvas de calibração, etc. (UNODC, 2009).

Cada incerteza isoladamente é denominada incerteza padronizada (u_i), sendo i designativo da cada fonte de incerteza. A combinação das incertezas padronizadas gera a incerteza combinada (u_c), sendo esta dada pela equação 1.8:

$$u_c = \sqrt{u_1^2 + u_2^2 + \dots + u_n^2} \quad (1.8)$$

onde u_1, u_2, u_n são os componentes individuais da incerteza ou as incertezas padronizadas (LEITE, 2008).

Para a u_c atingir nível de confiança de 95%, esta deve ser multiplicada pelo fator 2, resultando assim na chamada incerteza expandida (U), conforme equação 1.9 (LEITE, 2008):

$$U = 2 \sqrt{u_c} \quad (1.9)$$

Incertezas padronizadas inferiores a 20% da incerteza padronizada de maior contribuição podem ser desprezadas nos cálculos (UNODC, 2009).

2 Objetivos

2.1 Objetivo geral

Caracterizar amostras de cocaína apreendidas no município de Diamantina, Minas Gerais, entre os anos de 2014 e de 2015, quanto ao teor de cocaína e presença de adulterantes.

2.2 Objetivos específicos

- Validar uma metodologia analítica para quantificação de cocaína em amostras apreendidas com o emprego da CG-EM;
- Identificar os principais adulterantes presentes nas amostras estudadas;
- Determinar o teor de cocaína nas amostras estudadas e comparar o teor das amostras apreendidas na forma pó em relação às apreendidas como crack.

REFERÊNCIAS

ABDALLA, R. R. et al. Prevalence of Cocaine Use in Brazil: Data from the II Brazilian National Alcohol and Drugs Survey (BNADS). **Addictive Behaviors**, v. 39, p.297-301,2014.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **RESOLUÇÃO RE nº 899, de 29 de maio de 2003**. Anexo. GUIA PARA VALIDAÇÃO DE MÉTODOS ANALÍTICOS E BIOANALÍTICOS. [Brasília], 2003. Disponível em: < http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/4983b0004745975da005f43fbc4c6735/RE_899_2003_Determina+a+publica%C3%A7%C3%A3o+do+Guia+para+valida%C3%A7%C3%A3o+de+m%C3%A9todos+anal%C3%ADticos+e+bioanal%C3%ADticos.pdf?MOD=AJPERES >. Acesso em: 5 abr. 2016.

AGILENT TECHNOLOGIES. **Fundamentals of Gas Chromatography**. Wilmington, 2002. Disponível em: < https://www.agilent.com/cs/library/usermanuals/Public/G1176-90000_034327.pdf >. Acesso em: 12 ago. 2016.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS (ABNT). **ABNT NBR ISO/IEC 17025**: Requisitos Gerais para a competência de laboratórios de ensaios e calibração. [S.l.], 2005.

ASSOCIATION OF OFFICIAL ANALYTICAL CHEMISTS (AOAC). **Guidelines for Dietary Supplements and Botanicals**. Appendix K. [S.l.],2012.

BACCHI, E. M. Alcalóides Tropânicos. In: SIMÕES, C. M. O. et al (Orgs.). **FARMACOGNOSIA: da planta ao medicamento**. 6. ed. Porto Alegre: UFRGS; Florianópolis: UFSC, 2007, p. 793 - 817.

BAHLS, F. C.; BAHLS, S. C. Cocaína: origens, passado e presente. **Interação em Psicologia**, v. 6, n. 2, p. 177-181, 2002.

BASSAN, L. et al. IMPACTO DO USO DO CRACK NAS RELAÇÕES FAMILIARES: REVISÃO NARRATIVA. **Disciplinarum Scientia**, v.17, n.1, p.11-21, 2016.

BEHNKE, M.; SMITH, V. C. Prenatal Substance Abuse: Short- and Long- term Effects on the Exposed Fetus. **Pediatrics**, v.131, n.3, p. 1009-1024, 2013.

BERMEJO-BARRERA, P. et al. A Study of Illicit Cocaine Seizure Classification by Pattern Recognition Techniques Applied to Metal Data. **Journal of Forensic Sciences**, v.44, n.2, p. 270-274, 1999.

BESSA, M. A. Custos Sociais do Uso da Cocaína. **Associação Brasileira de Psiquiatria [ARTIGOS E NOTÍCIAS]**, [S.I.], 19 out. 2006 Disponível em:< <http://www.abpbrasil.org.br/departamentos/coordenadores/coordenador/noticias/?dep=7¬=138> >. Acesso em: 18 mar. 2017.

BOGHDADI, M. S.; HENNING, R. J. Cocaine: Pathophysiology and clinical toxicology. **HEART & LUNG**, v.26, n.6, p. 466-483, 1997.

BONATO, P. S. CROMATOGRAFIA GASOSA. In: COLLINS, C. H.; BRAGA, G. L.; BONATO, P. S. (Orgs.). **Fundamentos de CROMATOGRAFIA**. Campinas: Unicamp, 2011. p. 203-272.

BORTOLOTTI, F. et al. Toxicokinetics of Cocaine and Metabolites: The Forensic Toxicological Approach. **Current Medicinal Chemistry**, v. 19, n. 33, p.5658-5663,2012.

BOTELHO, E. D. **Desenvolvimento de uma nova metodologia analítica para identificação e quantificação de truxilinas em amostras de cocaína baseada em cromatografia líquida de alta eficiência acoplada à espectrometria de massas (CLAE-EM)**. Brasília, 2011. Dissertação. Programa de Pós-graduação — Instituto de Química, Universidade de Brasília.

BRANCO, K. A. B. et al. CONVÍVIO COM ADOLESCENTES USUÁRIOS DE COCAÍNA/CRACK: SENTIMENTOS E APREENSÕES DE FAMILIARES. **Revista de Enfermagem UFPE On Line**, v.9, p.8354-8360,2015.

BRUNETON, J. Alcaloides tropánicos. In: _____. **FARMACOGNOSIA: FITOQUÍMICA PLANTAS MEDICINALES**. 2. ed. Zaragoza: Acribia, 2001. p.797-823.

CALLAWAY, C. W.; CLARK, R. F. Hyperthermia in Psychostimulant Overdose. **Annals of Emergency Medicine**, v. 24, n.1, p.68-76, 1994.

CARLIN, N.; NGUYEN, N.; DEPASQUALE, J. R. Multiple gastrointestinal Complications of Crack Cocaine Abuse. **Case Reports in Medicine**, v. 2014, Article ID 512939, 3 p., 2014.

CARVALHO, H. B.; SEIBEL, S. D. CRACK COCAINE USE AND ITS RELATIONSHIP WITH VIOLENCE AND HIV. **CLINICS**, v. 64, n. 9, p.857-866, 2009.

CASALE, J. F.; KLEIN, R. F. X. Illicit Production of Cocaine. **Forensic Science Review**, v. 5, n. 2, p.95-107, 1993.

CEREZO-RUIZ, A. et al. Pancreatitis aguda leve associada a consumo de cocaína. **Gastroenterología y hepatología**, v. 35, n. 8, p.610-611, 2012.

CHASIN, A. A. da M.; CARVALHO, V. M. Cocaína: Análise de Cocaína, Benzoilecgonina e Éster Metilanidroecgonina em Urina por Cromatografia Gasosa com Detector de Ionização em Chama. In: MOREAU, R. L. de M.; SIQUEIRA; M. E. P. B. de. **Ciências Farmacêuticas: Toxicologia Analítica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. p. 240-247.

CHASIN, A. A. da M.; LIMA, I. V. Alguns aspectos históricos do uso da coca e cocaína. **Revista Intertox de Toxicologia, Risco Ambiental e Sociedade**, v. 1, n. 1, p. 33-44, 2008.

CHASIN, A. A. da M.; MÍDIO, A. F. EXPOSIÇÃO HUMANA À COCAÍNA E AO COCAETILENO: DISPOSIÇÃO E PARÂMETROS TOXICOCINÉTICOS. **Revista de Farmácia e Bioquímica da Universidade de São Paulo**, v. 33, n. 1, p.1-12, 1997.

CHASIN, A. A. da M.; SILVA, E. S. da. Estimulantes do Sistema Nervoso Central. In: OGA, S. **Fundamentos de toxicologia**. 2. ed. São Paulo: Atheneu Editora, 2003. p.239-257.

COLE, C. et al. Adulterants in illicit Drugs: a review of empirical evidence.. **Drug Testing and Analysis**, v.3, n.2, p. 89-96 2011.

COLLINS, D. J., LAPSLEY, H. M. **Counting the Costs: estimating the social costs of drug abuse in Australia in 1998-1999**. Monograph Seris No. 49 – National Drug Strategy, Commonwealth Department of Health and Ageing. Canberra, 2002.

CONE, E. J. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cocaine. **Journal of Analytical Toxicology**, v. 19, n. 6, p.459-478, 1995.

CONE, E. J. et al. Cocaine Metabolism and Urinary Excretion After Different Routes of Administration. **Therapeutic Drug Monitoring**, v. 20, n. 5, p.556-560, 1998.

COSTA, A. F. FÁRMACOS COM ALCALÓIDES. In: _____. **FARMACOGNOSIA**. 5. ed., v.2, Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2002. p.371-722.

DIAS, A. C. et al. Mortality rate among crack/cocaine-dependent patients: A 12-year prospective cohort study conducted in Brazil. **Journal of Substance Abuse Treatment**, v.41, p.273-278, 2011.

DÍAZ, L. B; REQUENA, E. M. COCA. In: DÍAZ, L. B. **Farmacognosia**.. Madrid: Elsevier, 2003. p.105-110.

DUAILIBI, L. B.; RIBEIRO, M.; LARANJEIRA, R. Profile of cocaine and crack users in Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 24, Sup 4, p. 545-557, 2008.

EGRED, M.; DAVIS, G. K. Cocaine and the heart. **Postgraduate Medical Journal**, v. 81, n. 959, p. 568-571, 2005.

EURACHEM. **The Fitness for Purpose of Analytical Methods: A Laboratory Guide to Method Validation and Related Topics**. 2th. [S.l],2014.

EVANS, W. C. Alkaloids. In: _____. **Pharmacognosy**. 15th ed.. Edinburg: Saunders, 2002. p.333-393.

FAJEMIRIKUN-ODUDEYI, O.; LINDOW; S. W. Obstetric implications of cocaine use in pregnancy: a literature review. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v.112, n.1, p. 2-8, 2004.

FERREIRA FILHO, O. F. et al. Perfil sociodemográfico e de padrões de uso entre dependentes de cocaína hospitalizados. **Revista de Saúde Pública**, v. 37, n.6, p.751-759, 2003.

FERREIRA, P. E. M.; MARTINI, R. K. Cocaína: Lendas, história e abuso. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 23, n. 2, p. 96-99, 2001.

FLEMING, J. A.; BYCK, R.; BARASH, P. G. Pharmacology and Therapeutic Applications of Cocaine. **Anesthesiology**, v.73, n.3, p. 518-531, 1990.

FLORIANI, G. **DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE MÉTODO POR CLAE PARA ANÁLISE DE COCAÍNA, SEUS PRODUTOS DE DEGRADAÇÃO E ADULTERANTES**. Curitiba, 2012. Dissertação. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Paraná.

GALDURÓZ, J. C. F. NOTO, A. R. CARLINI, E. A. Trends in drug use among students in Brazil: analysis of four surveys in 1987, 1989, 1993 and 1997. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, [S.l.], v. 37, n. 4, p.523-531, 2004.

GLAUSER, J; QUEEN, J. R. AN OVERVIEW OF NON-CARDIAC COCAINE TOXICITY. **The Journal of Emergency Medicine**, v.32, n.2, p. 181-186, 2007.

GOLDSTEIN, R. A.; DESLAURIERS, C.; BURDA, A. M. Cocaine: History, Social Implications, and Toxicity — A Review. **Disease-a-Month**, v. 55, n.1, p.6-38, 2009.

GRIFFIN, W. J.; LIN, G. D. Chemotaxonomy and geographical distribution of tropane alkaloids. **PHYTOCHEMISTRY**, [S.l.], v. 53, p.623-637, 2000.

GRINSPOON, L.; BAKALAR, J. B. COCA AND COCAINE AS MEDICINES: AN HISTORICAL REVIEW. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 3, p.149-159, 1981.

GRZYBOWSKI, A.: Cocaine and the Eye: A Historical Overview. **Ophthalmologica**, v. 222, n. 5, p.296-301, 2008.

HAAS, L. F. Coca shrub (*Erythroxylum coca*). **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**, v. 59, n. 1, p. 25, 1995.

HARRIS, D. C. Cromatografia a Gás. In: _____. **Análise Química Quantitativa**. 7. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2011. p. 583-612.

HEESCH, C. M. et al. Cocaine activates platelets and increases the formation of circulating platelet containing microaggregates in humans. **Heart**, v. 83, n.6, p.688-695, 2000.

HENRIQUES, B. D.; ROCHA, R. L.; REINALDO, A. M.S. USO DE CRACK E OUTRAS DROGAS ENTRE CRIANÇAS E ADOLESCENTES E SEU IMPACTO NO AMBIENTE FAMILIAR: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA. **TEXTO & CONTEXTO ENFERMAGEM** [online], v.25, n. 3, e1100015, 2016. Disponível em: < http://www.scielo.br/pdf/tce/v25n3/pt_0104-0707-tce-25-03-1100015.pdf > Acesso em: 17 mar. 2017.

HERBST, E. D. et al. Cocaethylene Formation Following Ethanol and Cocaine Administration by Different Routes. **Experimental and Clinical Psychopharmacology**, v.19, p. 95-104, 2011.

HOWARD, R. A. **Erythroxylum coca Lam. – coca**. 2017 [hospedado em United States Department of Agriculture-Natural Resources Conservation Service]. Disponível em: < https://plants.usda.gov/java/largeImage?imageID=erco41_004_ahp.tif >. Acesso em: 21 abr. 2017.

INSTITUTO NACIONAL DE METROLOGIA, QUALIDADE E TECNOLOGIA (INMETRO). **ORIENTAÇÃO SOBRE VALIDAÇÃO DE MÉTODOS ANALÍTICOS**. DOQ-CGRE-008, Revisão 04, [S.I],2011. Disponível em: < http://www.inmetro.gov.br/Sidoq/Arquivos/Cgcre/DOQ/DOQ-Cgcre-8_04.pdf >. Acesso em 1 abr. 2016.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE (ICH). **VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES: TEXT AND METHODOLOGY Q2 (R1)**, ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE. [S.I], 2005.

JENKINS, A. S. Pharmacokinetics of Specific Drugs. In: KARCH, S. B.(ED.). **Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Abused Drugs**. Boca Raton: CRC PRESS, 2008. p.38-42.

KARCH, S. B. Cocaine: History, use, abuse. **JOURNAL OF THE ROYAL SOCIETY OF MEDICINE**, v. 92, n. 8, p.393-397,1999.

KOLBRICH, E. A. et al. Major and minor metabolites of cocaine in human plasma following controlled subcutaneous cocaine administration. **Journal of Analytical Toxicology**, v.30, n.8, 501-510, 2006.

KUGELMASS, A. D. et al. Activation of Human Platelets by Cocaine. **Circulation**, v. 88, n.3, p. 876-883, 1993.

LANÇAS, F. M. **VALIDAÇÃO DE MÉTODOS CROMATOGRÁFICOS DE ANÁLISE**. São Carlos: RiMa, 2004.

LANÇAS, F. M. A Cromatografia Líquida Moderna e a Espectrometria de Massas finalmente “compatíveis”?. **Scientia Chromatographica**, v.1, n.2, p. 35-61, 2009.

LEITE, F. Incertezas em Análise Química. In:_____. **VALIDAÇÃO EM ANÁLISE QUÍMICA**. 5. ed. Campinas: Átomo, 2008. p. 303-323.

LIZASOAIN, I.; MORO,M.A.; LORENZO, P. Cocaína: aspectos farmacológicos. **ADICCIONES**, v.14, p.57-64, 2002.

LOUREIRO, J. F. M. et al. Colite isquêmica induzida por cocaína. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v.58, n.1, p.14, 2012. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/ramb/v58n1/v58n1a07.pdf> >. Acesso em: 14 dez. 2014.

MAGALHÃES, E. J. et al. Evaluation of the composition of street cocaine seized in two regions of Brazil. **Science and Justice**, v. 53, n.4, p. 425-432, 2013.

MALDANER, A. O.; BOTELHO, E. D. Perfil químico de drogas de abuso: o exemplo da cocaína. In: BRUNI, A. T.; VELHO; J. A.; OLIVEIRA, M. F (Org.). **Fundamentos de QUÍMICA FORENSE**: Uma análise prática da química que soluciona crimes. Campinas: Millenium, 2012. p.34-54.

MARTINS, I. Validação Analítica. In: MOREAU, R. L. M.; SIQUEIRA, M. E. P. B. **Toxicologia Analítica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. p.20-39.

MAYO-SMITH, M. F.; SPINALE, J. THERMAL EPIGLOTTITIS IN ADULTS: A NEW COMPLICATION OF ILLICIT DRUG USE. **The Journal of Emergency Medicine**, v. 15, n. 4, p. 483-485, 1997.

MENICONI, T. Veja os efeitos do oxi no corpo humano. **G1**, São Paulo, 2011. Disponível em: < <http://g1.globo.com/ciencia-e-saude/noticia/2011/05/veja-os-efeitos-do-oxi-no-corpo-humano.html> >. Acesso em: 04 abr. 2016.

MO, W. et al. Role of Nitric Oxide in Cocaine-Induced Acute Hypertension. **American Journal of Hypertension**, v. 11, n. 6, p. 708-714, 1998.

MOFFAT, A. C.; OSSELTON, M. D.; WIDDOP, B. **Clarke's Analysis of Drugs and Poisons**. 4th ed. London: Pharmaceutical Press, 2011.

MUSTO, D. F. Opium, Cocaine and Marijuana in American History. **Scientific American**, v. 265, n. 1, p.20-27, 1991.

_____. International traffic in coca through the early 20th century. **Drug and Alcohol Dependence**, v. 49, n. 2, p.145-156,1998.

NZERUE, C. M.; HEWAN-LOWE, K.; RILEY, L. J. Cocaine and the Kidney: A Synthesis of Pathophysiologic and Clinical Perspectives. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 35, n.5, p. 783-795, 2000.

PASSAGLI, M; CARVALHO, P. D. Drogas Estimulantes do Sistema Nervoso Central. In: PASSAGLI, M. **Toxicologia Forense: Teoria e Prática**. 4. ed. Campinas: Millenium, 2013. p.158-191.

PASSAGLI, M.; MARINHO, P. A.; LORDEIRO, R. A. VALIDAÇÃO DE MÉTODOS QUÍMICOS. In: PASSAGLI, M. **Toxicologia Forense: Teoria e Prática**. 4. ed. Campinas: Millenium, 2013. p.483-503.

PETERSEN, R. C. History of Cocaine. In: PETERSEN, R. C.; STILLMAN, R. C (Ed.). **COCAINE: 1977**. Rockville: [s.n] 1977, p. 17-34.

PLOWMAN, T.; RIVIER, L. Cocaine and Cinnamoylcocaine Content of *Erythroxylum* Species. **Annals of Botany**, v.51, n.5,p.641-659,1983.

PLOWMAN, T. The Ethnobotany of Coca (*Erythroxylum spp.*, *Erythroxylaceae*). **Advances in Economic Botany**, v.1, p. 62-111, 1984.

_____. COCA CHEWING AND THE BOTANICAL ORIGINS OF COCA (*ERYTHROXYLUM SPP.*) IN SOUTH AMERICA. In: PACINI, D. ; FRANQUEMONT, C.(Eds.). **COCA AND COCAINE: Effects on People and Policy in Latin America**. [S.l.]: Cultural Survival; 1985, p. 5 - 33.

POMARA, C. et al. Data Available on the Extent of Cocaine Use and Dependence: Biochemistry, Pharmacologic Effects and Global Burden of Disease of Cocaine Abusers. **Current Medicinal Chemistry**, v. 19, n. 33, p.5647-5657, 2012.

PRADHAN, L. et al. Molecular Analysis of Cocaine-Induced Endothelial Dysfunction: Role of Endothelin-1 and Nitric Oxide. **Cardiovascular Toxicology**, v. 8, n. 4, p. 161-171, 2008.

PULCHERIO, G. et al. Crack – da pedra ao tratamento. **Revista da AMRIGS**, v.54, p. 337-343, 2010.

REIS JR, A. F. Sigmund Freud (1856-1939) e Karl Köller (1857-1944) e a Descoberta da Anestesia Local. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 59, n. 2, p. 244-257, 2009.

RESTREPO, C. S. et al. Pulmonary Complications from Cocaine and Cocaine-based Substances: Imaging Manifestations. **RadioGraphics**, v. 27, , p.941-956, 2007.

RIBANI, M. et al. VALIDAÇÃO EM MÉTODOS CROMATOGRÁFICOS E ELETROFORÉTICOS. **Química Nova**, v.27, n.5, p. 771-780 2004.

RIBEIRO, M. et al. Crack-cocaine: a five-year follow-up study of treated patients. **European addiction research**, v. 13, n. 1, p.11-19, 2007.

SCIENTIFIC WORKING GROUP FOR THE ANALYSIS OF SEIZED DRUGS (SWGDRUG). **COCAINE**. [S.l.], 2005. Disponível em: <<http://www.swgdrug.org/Monographs/COCAINE.pdf>>. Acesso em: 18 ago. 2016.

SEYER, B. A.; GRIST, W.; MULLER, S. Aggressive destructive midfacial lesion from cocaine abuse. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, v. 94, n.4, p. 465-470, 2002.

SILVA JUNIOR, R. C. et al. Demystifying “oxi” cocaine: Chemical profiling analysis of a “new Brazilian drug” from Acre State . **Forensic Science International**, v.221, p.113-119,2012.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. ESPECTROMETRIA DE MASSAS. In: _____. **IDENTIFICAÇÃO ESPECTROMÉTRICA DE COMPOSTOS ORGÂNICOS**. 7. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2007. p. 1-69.

SOARES, L. V. ESPECTROMETRIA DE MASSAS. In: _____. **Curso básico de INSTRUMENTAÇÃO PARA ANALISTAS DE ALIMENTOS E FÁRMACOS**. Barueri: Manole, 2006. p. 305-326.

SPECTROS ASSOCIATES. **Distinguishing Cocaine HCl from Cocaine Base by FTIR**. [S.l.], 2009. Disponível em: <<http://www.spectros1.com/pdf/Distinguishing%20Cocaine%20HCl%20from%20Cocaine%20Base%20by%20FTIR%20White%20Paper.pdf>>. Acesso em: 12 set. 2015.

STOLBERG, V. B. The Use of Coca: Prehistory, History, and Ethnography. **Journal of Ethnicity in Substance Abuse**, v.10, n.2, p. 126-146, 2011.

THOMPSON, M.; ELLISON, S. L. R.; WOOD, R. HARMONIZED GUIDELINES FOR SINGLE-LABORATORY VALIDATION OF METHODS OF ANALYSIS. **Pure and Applied Chemistry**, v.74, n.5, p. 835-855 2002.

TREADWELL, S. D.; ROBINSON; T. G. Cocaine use and stroke. **Postgraduate Medical Journal**, v.83, p.389-394, 2007.

TSENG, W.; SUTTER, M. E.; ALBERTSON, T. E. Stimulants and Lung. **Clinical Reviews in Allergy & Immunology**, v. 46, n.1, p. 82-100, 2014.

UNITED NATIONS INTERNATIONAL DRUG CONTROL PROGRAMME. **ECONOMIC AND SOCIAL CONSEQUENCES OF DRUG ABUSE AND ILLICIT TRAFFICKING**. [S.I.], 1998. Disponível em: < https://www.unodc.org/pdf/technical_series_1998-01-01_1.pdf >. Acesso em: 19 mar. 2017.

UNITED NATIONS OFFICE ON DRUGS AND CRIME (UNODC). **Guidance for the Validation of Analytical Methodology and Calibration of Equipment used for Testing of Illicit Drugs in Seized Materials and Biological Specimens**. Vienna, 2009. Disponível em: < https://www.unodc.org/documents/scientific/validation_E.pdf >. Acesso em: 2 abr. 2014.

_____. **A CENTURY OF INTERNATIONAL DRUG CONTROL**. [S.I.], [2010?]. Disponível em: < http://www.unodc.org/documents/data-and-analysis/Studies/100_Years_of_Drug_Control.pdf >. Acesso em: 04 abr. 2015.

_____. **Recommended Methods for the Identification and Analysis of Cocaine in Seized Materials**. New York, 2012. Disponível em: < https://www.unodc.org/documents/scientific/Cocaine_Manual_Rev_1.pdf >. Acesso em: 13 set. 2016.

_____. **World Drug Report 2013**. Viena, 2013. Disponível em: < <http://www.unodc.org/wdr2013/> >. Acesso em: 12 set. 2014.

_____. **World Drug Report 2014**. Viena, 2014. Disponível em: < <http://www.unodc.org/wdr2014/> >. Acesso em: 13 set. 2014.

_____. **World Drug Report 2016**. Viena, 2014. Disponível em: < http://www.unodc.org/doc/wdr2016/WORLD_DRUG_REPORT_2016_web.pdf >. Acesso em: 11 set. 2016.

WHITE, S. M.; LAMBE, C. J. T. The pathophysiology of cocaine abuse. **Journal of Clinical Forensic Medicine**, v. 10, n.1, p.27-39, 2003.

WILBERT-LAMPEN, U. et al. Cocaine Increases the Endothelial Release of Immunoreactive Endothelin and Its Concentrations in Human Plasma and Urine: Reversal by Coincubation With σ -Receptor Antagonists. **Circulation**, v. 98, n.5, p. 385-390, 1998.

VONGPATANASIN, W. et al. Cocaine Stimulates the Human Cardiovascular System via a Central Mechanism of Action. **Circulation**, v. 100, p. 497-502, 1999.

ZACCA, J. J. et al . Brazilian Federal Police drug chemical profiling — The PeQui Project. **SCIENCE AND JUSTICE**, v. 54, n.4, p. 300-306, 2014.

ZHANG, A. et al . Acute cocaine results in rapid rises in intracellular free calcium concentration in canine cerebral vascular smooth muscle cell: possible relation to etiology of stroke. **Neuroscience Letters**, v. 215, n.1, p. 57-59, 1996.

ZIMMERMAN, J. L. Cocaine Intoxication. **Critical Care Clinics**, v. 28, n.4, p.517-526, 2012.

CAPÍTULO 2: VALIDAÇÃO INTRALABORATORIAL DE MÉTODO ANALÍTICO PARA QUANTIFICAÇÃO DE COCAÍNA EM AMOSTRAS APREENDIDAS COM USO DA CROMATOGRAFIA GASOSA ACOPLADA A ESPECTROMETRIA DE MASSAS COM AQUISIÇÃO DE DADOS NO MODO DE MONITORAMENTO DE ÍONS SELECIONADOS

RESUMO

Entre outros aspectos, o teor de cocaína das amostras de rua pode impactar diretamente na sintomatologia das intoxicações aguda e crônica. Em geral, na rotina dos laboratórios de Perícia Criminal no Brasil, as análises de amostras suspeitas de conterem cocaína restringem-se a identificação desta substância, uma vez que, para a legislação brasileira, a pureza ou demais características da droga não são relevantes. Técnicas hífenizadas tais como a Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplada à Espectrometria de Massas (CLAE-EM) e Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas (CG-EM), apesar do custo elevado e da complexidade da instrumentação, estão geralmente disponíveis em laboratórios forenses em razão da versatilidade, da sensibilidade e da riqueza de informações estruturais que estas técnicas podem fornecer. Este trabalho teve como objetivo validar um método analítico para a quantificação de cocaína em amostras apreendidas usando a CG-EM com o monitoramento íons selecionados (*selected-ion monitoring* - SIM) (GC-EM-SIM). O procedimento de validação incluiu estudos de seletividade, linearidade, limite de detecção (LD), limite de quantificação (LQ), recuperação e precisão, sendo esta última avaliada em condições de repetitividade e precisão intermediária. Tetracosano foi usado como padrão interno. O método mostrou-se seletivo para a cocaína em relação aos adulterantes comumente encontrados em amostras apreendidas. A faixa de trabalho estudada (10 a 60 $\mu\text{g.mL}^{-1}$) apresentou coeficiente de correlação (r) superior a 0,997. LD e LQ foram respectivamente 2,8 e 8,5 $\mu\text{g.mL}^{-1}$, sendo o LQ prático adotado no estudo 10 $\mu\text{g.mL}^{-1}$. As taxas de recuperação avaliadas em três níveis distintos da curva (10, 30 e 60 $\mu\text{g.mL}^{-1}$) oscilaram entre 102-108%. Os coeficientes de variação (CV) obtidos em três níveis distintos da curva na avaliação da repetitividade variaram entre 0,80 e 3,0%. Os testes da Análise de Variância (ANOVA) mostraram que não houve diferença estatística significativa entre as amostras estudadas na avaliação da precisão intermediária, conforme os níveis de concentração avaliados. O método analítico proposto apresentou os parâmetros de validação avaliados dentro dos critérios de aceitação adotados por diferentes entidades, o que mostra que o método é adequado à aplicação pretendida.

Palavras-chave: CG-EM-SIM. Cocaína. Validação intralaboratorial.

ABSTRACT

Among other aspects, the cocaine content of the street samples may influence the acute and chronic intoxications symptomatology. Generally, in the forensic laboratories routine in Brazil, the analyses of samples suspected of containing cocaine is restricted to this substance identification, since, for the Brazilian legislation, the drug purity or other characteristics are not relevant. Hyphenated techniques such as High-Performance Liquid Chromatography coupled with Mass Spectrometry (HPLC-MS) and Gas Chromatography coupled to a Mass Spectrometry (GC-MS), despite the high cost and instrumentation complexity, are generally available in the forensic laboratories because of the versatility, sensitivity and abundance of structural information that these techniques can provide. This study aimed to validate an analytical method for the cocaine quantification in seized samples using Gas Chromatography coupled to a Mass Spectrometry with Selected-Ion Monitoring (GC-MS-SIM). The validation of analytical method included selectivity, linearity, limit of detection (LOD), limit of quantification (LOQ), recovery and precision studies, the latter being evaluated under conditions of repeatability and intermediate precision. Tetracosane was used as the internal standard. The method was selective for cocaine in relation to the adulterants commonly found in the seized samples. The working range (10 to 60 $\mu\text{g.mL}^{-1}$) presented a correlation coefficient (r) greater than 0,997. LD and LQ were respectively 2,8 and 8,5 $\mu\text{g.mL}^{-1}$. The practical LQ adopted in the study was 10 $\mu\text{g.mL}^{-1}$. The recovery assessed at three distinct curve levels (10, 30 and 60 $\mu\text{g.mL}^{-1}$) ranged from 102-108%. In the repeatability evaluation, the variation coefficient (CV) obtained at three different curve levels ranged between 0,80 and 3,0%. The Variance Analysis (ANOVA) tests showed that there were no statistically significant differences between the samples studied in the intermediate precision evaluation, according to the assessed concentration levels. The proposed analytical method presented the validation parameters evaluated within the acceptance criteria adopted by different entities, which shows that the method is suitable for the intended application.

Keywords: Cocaine. GC-MS-SIM. In-house validation.

1 Introdução

Entre outros aspectos, o teor de cocaína das amostras de rua pode impactar diretamente na sintomatologia das intoxicações aguda e crônica. Estudo de Zhu et al. (2014) revelou correlação positiva entre a demanda de serviços médico de emergência em casos de intoxicação aguda envolvendo cocaína e a pureza da droga.

Estudos no Brasil e no exterior mostram que as características de amostras de rua podem variar expressivamente conforme a região e também ao longo dos anos (EVRARD; LEGLEYE; CADET-TAÏROU, 2010; FLORIANI et al., 2014; MAGALHÃES et al., 2013; SCHNEIDER; MEYS, 2011; SOUZA et al., 2016). Em geral, na rotina dos laboratórios de Perícia Criminal no Brasil, as análises de amostras suspeitas de conterem cocaína restringem-se a identificação desta substância, uma vez que, para a legislação brasileira vigente, a pureza ou demais características da droga não são relevantes. Portanto, informações que poderiam ser de interesse dos serviços de saúde, como a pureza da droga em uma dada região, não são obtidas.

Em laboratórios forenses, ocorre o predomínio do uso de técnicas cromatográficas com destaque para a Cromatografia Gasosa (CG) e para a Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE). Tanto os métodos de CG quanto os de CLAE apresentam bons resultados para propostas qualitativas e quantitativas (BRANCACCIO et al., 2013; FLORIANI et al., 2014; MALDANER et al., 2015; SCIENTIFIC WORKING GROUP FOR THE ANALYSIS OF SEIZED DRUGS – SWGDRUG, 2005; SOUZA et al., 2016; UNODC, 2012). Técnicas hifenizadas tais como a Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplada à Espectrometria de Massas (CLAE-EM) e Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas (CG-EM), apesar do custo elevado e da complexidade da instrumentação, estão geralmente disponíveis em laboratórios forenses em razão da versatilidade, da sensibilidade e da riqueza de informações estruturais que estas técnicas podem fornecer. O uso da espectrometria de massas permite o monitoramento de íons ou grupo de íons específicos, de forma a aumentar a seletividade para os compostos de interesse, em especial para análises quantitativas de rotina.

Poucos métodos de CG-EM para análise quantitativa de amostras apreendidas de cocaína estão descritos na literatura. Magalhães (2012) desenvolveu método de análise quantitativa para cocaína e adulterantes por CG-EM no qual importantes parâmetros de validação como recuperação, repetitividade e precisão intermediária não foram avaliados. Além disso, o tempo total de análise foi de 14,4 minutos e a quantificação foi realizada pelo método de adição de padrão. Para análises de grande número de amostras, o método de adição

de padrão pode ser mais dispendioso em relação ao consumo de tempo e de materiais. Souza (2014) propôs método para quantificação de cocaína e adulterantes por CG-EM com o monitoramento de íons selecionados (*selected-ion monitoring* - SIM) (CG-EM-SIM). No procedimento de validação realizado por Souza (2014), os parâmetros analíticos estudados restringiram-se à linearidade, limite de detecção e limite de quantificação. Broséus, Huhtala e Esseiva (2015) propuseram uma metodologia analítica com uso de CG-EM para quantificação simultânea de cocaína, adulterantes, alcaloides minoritários e majoritários em amostras apreendidas. Entretanto, o tempo de análise no método proposto foi de relativamente longo (aproximadamente 28 minutos).

Os métodos empregados em laboratórios de análises químicas devem ser avaliados e testados para assegurar que forneçam resultados confiáveis para a aplicação pretendida (UNODC, 2009). O processo pelo qual se demonstra, por meio de dados objetivos, que um determinado método analítico possui desempenho adequado ao objetivo ao qual se propõe é denominado validação de metodologia analítica (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS - ABNT, 2005). Este trabalho teve como objetivo validar um método analítico rápido e de simples preparo de amostra para a quantificação de cocaína em amostras apreendidas usando a CG-EM-SIM.

2 Material e métodos

2.1 Padrões e solventes

Cocaína base 87% fornecida pelo Instituto de Criminalística de Minas Gerais. Benzocaína, cafeína, (-) cloridrato de tetramisol (cloridrato de levamisol), cloridrato de procaína, fenacetina, lidocaína e tetracosano da Sigma-Aldrich[®]. Ácido bórico Quimidrol[®], bicarbonato de sódio e carbonato de cálcio ambos da Êxodo Científica[®], e amido de milho adquirido no mercado local foram empregados. Metanol grau HPLC da Merck[®] e clorofórmio grau HPLC Dinâmica[®].

2.2 Preparo das soluções estoque

Soluções estoque de cocaína de 2 mg.mL^{-1} foram preparadas pela solubilização de quantidade apropriada de cocaína em metanol. Soluções estoque de tetracosano (padrão interno) 1 mg.mL^{-1} foram preparadas pela solubilização de quantidade apropriada em clorofórmio.

2.3 Amostras

O branco da matriz foi preparado pela combinação de partes iguais dos diluentes¹ ácido bórico, amido, bicarbonato de sódio e carbonato de cálcio; e dos adulterantes² benzocaína, cafeína, fenacetina, lidocaína, procaína e levamisol. O branco da matriz foi empregado no estudo da seletividade conforme item 2.7.1.

Ao branco da matriz, foi adicionada quantidade apropriada de cocaína de forma a obter-se amostras de teores de 10, 30 e 60% (m/m). As amostras em pauta foram empregadas nos ensaios de recuperação e de precisão conforme itens 2.7.4 e 2.7.5.

2.4 Preparo das amostras

O preparo da amostra consistiu na pesagem de 10 mg, seguido da adição de 5 mL de metanol com posterior agitação em vórtex por 1 minuto. A amostra foi então filtrada em filtro de seringa de fluoreto de polivinilideno (PVDF) de $0,45 \mu\text{m}$. Em seguida, $40 \mu\text{L}$ da solução de tetracosano 1 mg.mL^{-1} foram adicionados a $100 \mu\text{L}$ do extrato e diluídos em metanol para volume final de 2 mL. Foi transferido 1 mL desta solução para um vial de 2 mL. Nestas condições de preparo, obteve-se uma solução de $100 \mu\text{g}$ de amostra para cada mililitro de solução. Como as amostras empregadas neste estudo continham 10, 30 e 60% (m/m) de cocaína, isto implicou em soluções para injeção de 10, 30 e $60 \mu\text{g.mL}^{-1}$.

2.5 Instrumentação

Cromatógrafo a gás Agilent Technologies[®] 7890B acoplado ao detector seletivo de massas Agilent Technologies[®] 5977A, com fonte de ionização por impacto de elétrons (70 eV), e amostrador automático CTC GC sampler 80 Agilent Technologies[®]. Coluna capilar DB 5-ms (30m x 0,25mm x 0,25 μm) foi empregada. O liner usado, Agilent Technologies[®] (N^o

¹ Substâncias farmacologicamente inertes adicionadas às amostras para aumentar o volume.

² Substâncias farmacologicamente ativas adicionadas às amostras para potencializar ou mimetizar o efeito da cocaína.

5183-4711), foi do tipo split e com lã de vidro. O *software* usado para aquisição de dados foi o Agilent MassHunter Data Acquisition. O *software* Agilent MSD ChemStation G1701FA.F.01.01.2317 foi empregado para análise dos dados.

2.6 Condições analíticas

O procedimento analítico empregado neste trabalho partiu de modificações do método para análise qualitativa proposto pela Secretaria Nacional de Segurança Pública (SENASP), (2013). As injeções foram realizadas no modo *split* com razão de 1:10. O volume de injeção foi de 1 μL . A temperatura do injetor foi ajustada em 280 $^{\circ}\text{C}$. O forno foi programado com a temperatura inicial de 200 $^{\circ}\text{C}$ por 0,5 minutos, seguido de aquecimento linear de 40 $^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ até 230 $^{\circ}\text{C}$ e depois aquecimento linear de 30 $^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ até 290 $^{\circ}\text{C}$, sendo mantida esta temperatura por 1,5 minutos. Hélio foi usado como fase móvel com fluxo de 1 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$. A linha de transferência foi ajustada em 280 $^{\circ}\text{C}$. Nestas condições, o tempo total de corrida foi de 4,75 minutos. A fonte de íons foi mantida a 230 $^{\circ}\text{C}$ e o quadrupolo a 150 $^{\circ}\text{C}$. O *solvent delay* foi ajustado em 3 minutos. A aquisição de dados ocorreu no modo SIM. Os íons monitorados foram divididos em dois grupos: um grupo para a cocaína e outro para o tetracosano, sendo o grupo referente à cocaína monitorado entre 3 e 3,9 minutos e o grupo referente ao tetracosano monitorado a partir de 3,9 minutos até o final da corrida. Para a cocaína, foram monitorados os íons de m/z 82,1; 182,1 e 303,1, sendo o m/z 82,1 usado na quantificação e os demais como qualificadores de identidade. Para o tetracosano, foram monitorados os íons m/z 57,1 e 71,1, sendo o primeiro usado para quantificação e o segundo como qualificador de identidade. O *dwell time* para os íons referentes à cocaína foi de 25 milissegundos e para os íons referentes ao tetracosano de 40 milissegundos. Os valores para *dwell time* foram otimizados de forma a obter-se entre 15 e 20 ciclos por pico cromatográfico.

Em relação ao método da SENASP, foram modificados a razão do *split* (1:20 para 1:10), o *solvent delay* (1,6 para 3 minutos), e o modo de aquisição de dados de *full scan* para SIM.

2.7 Procedimento de validação

Os parâmetros de validação avaliados para o método analítico em pauta foram: seletividade, linearidade, limite de detecção (LD), limite de quantificação (LQ), recuperação e precisão, sendo esta última avaliada sob condições de repetitividade e de precisão intermediária.

2.7.1 Seletividade

A seletividade foi avaliada pela comparação de cromatogramas obtidos de soluções contendo apenas cocaína e tetracosano com cromatogramas do branco da matriz.

2.7.2 Linearidade

A linearidade foi avaliada a partir da construção de nove curvas de calibração, independentes, com seis níveis de concentração de cocaína (10; 20; 30; 40; 50 e 60 $\mu\text{g.mL}^{-1}$) com tetracosano 20 $\mu\text{g mL}^{-1}$. Os diferentes níveis de concentração foram preparados a partir de diluições das soluções estoques.

Os gráficos referentes às curvas de calibração foram plotados de forma a apresentar a razão das áreas da cocaína e tetracosano no eixo Y e a razão das concentrações dos compostos em pauta no eixo X, sendo a curva obtida pelo Método dos Mínimos Quadrados Ordinários (MMQO). A presença de pontos discrepantes (*outliers*) foi avaliada pelo teste de Grubbs. As premissas de normalidade dos resíduos, de homogeneidade das variâncias (homocedasticidade) e de independência dos erros foram verificadas respectivamente pelo teste de Shapiro-Wilk, teste de Cochran e teste de Durbin-Watson.

O coeficiente de correlação (r) foi utilizado para avaliação do ajuste da curva aos pontos do gráfico.

2.7.3 LD e LQ

O LD e o LQ foram determinados a partir dos parâmetros da curva de calibração, conforme proposto pelo *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (2005). As equações 2.1 e 2.2 foram utilizadas na determinação de LD e LQ respectivamente. Nas equações em pauta s indica o desvio padrão do intercepto do eixo Y (coeficiente linear) e S indica a inclinação da reta (coeficiente angular). Foram utilizados dados de nove curvas de calibração.

$$LD = 3,3 \frac{s}{S} \quad (2.1)$$

$$LQ = 10 \frac{s}{S} \quad (2.2)$$

2.7.4 Ensaio de recuperação

A recuperação foi avaliada pela análise de amostras em três níveis de concentração da curva analítica (10, 30 e 60 $\mu\text{g.mL}^{-1}$). Foram avaliadas nove amostras independentes em cada nível estudado.

A presença de pontos discrepantes foi avaliada pelo teste de Grubbs.

A recuperação foi expressa em percentual de recuperação, conforme exibido na equação 2.3.

$$\text{Recuperação (\%)} = 100 \times \frac{\text{valor obtido}}{\text{valor teórico}} \quad (2.3)$$

2.7.5 Precisão

2.7.5.1 Repetitividade

A repetitividade foi avaliada pela análise de amostras em três níveis distintos da curva de calibração (10, 30 e 60 $\mu\text{g.mL}^{-1}$). Foram realizadas nove replicatas para cada nível estudado.

A presença de pontos discrepantes foi avaliada pelo teste de Grubbs.

Os resultados foram expressos em termos do coeficiente de variação (CV) das medidas em cada nível.

2.7.5.2 Precisão intermediária

A precisão intermediária foi avaliada pela análise de amostras em três níveis distintos da curva de calibração (10, 30 e 60 $\mu\text{g.mL}^{-1}$), sendo as mesmas amostras analisadas em três dias distintos. Foram realizadas nove replicatas para cada nível de concentração estudado. Os resultados dos diferentes dias de análise foram comparados estatisticamente pela Análise da Variância (ANOVA).

A presença de pontos discrepantes foi avaliada pelo teste de Grubbs.

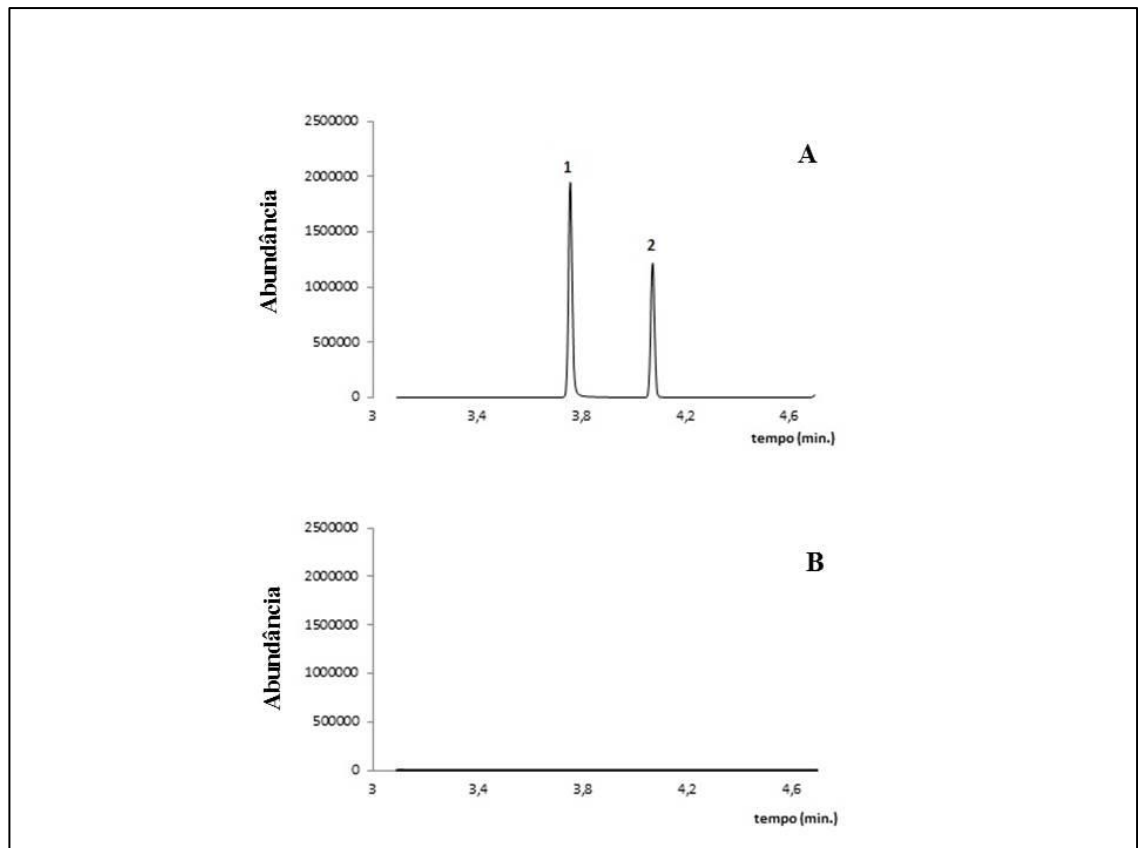
As premissas da normalidade da distribuição em cada grupo e da homocedasticidade para a realização da ANOVA foram verificadas pelo teste de Shapiro-Wilk e Cochran respectivamente.

3 Resultados e discussão

3.1 Seletividade

Os cromatogramas obtidos de soluções contendo apenas cocaína e tetracosano e os cromatogramas obtidos do branco da matriz mostraram que o método foi seletivo para a detecção da cocaína e do tetracosano. Na figura 2.1, o cromatograma superior (A) é referente à solução contendo apenas cocaína e tetracosano e o cromatograma inferior (B) é referente ao branco da matriz.

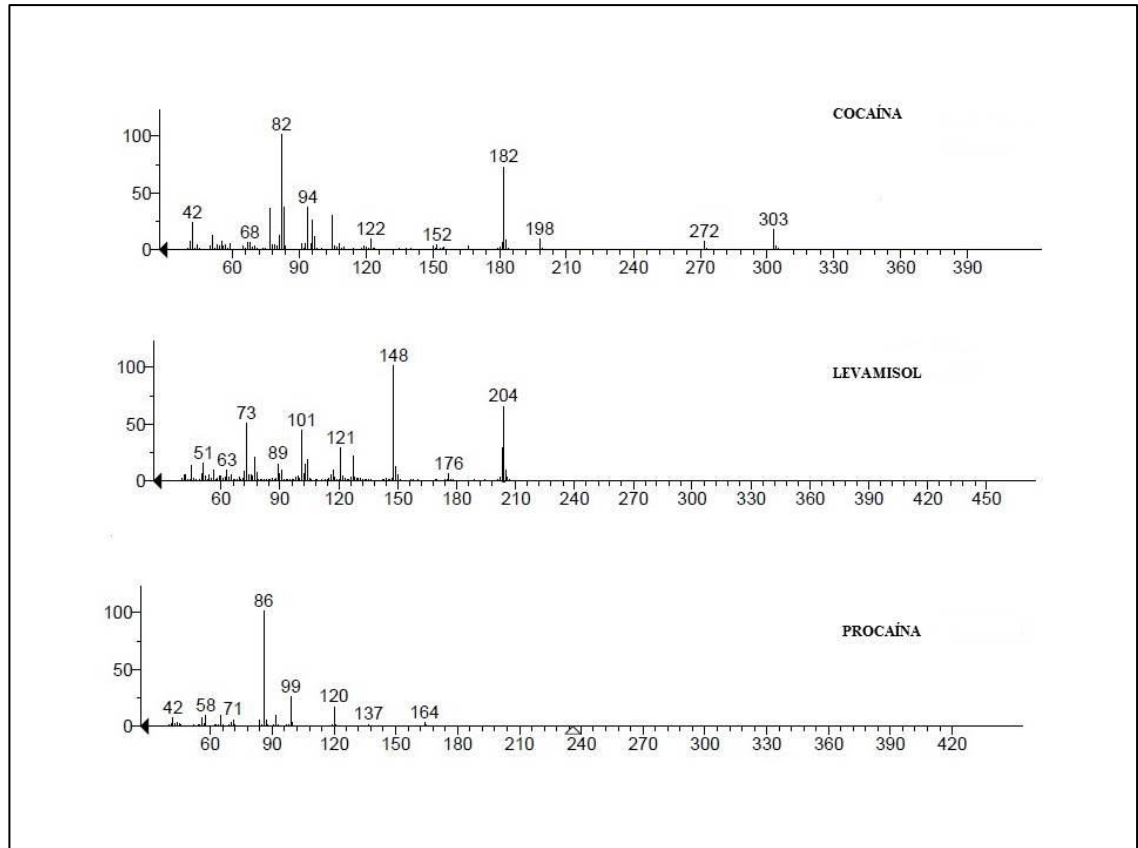
Figura 2.1- Cromatogramas obtidos no estudo da seletividade. A: solução contendo apenas cocaína e tetracosano. Em A, 1 indica o pico da cocaína e 2 o pico do tetracosano (padrão interno). B: branco da matriz.



Fonte: O autor.

O modo de aquisição de dados SIM conferiu a seletividade requerida ao método, uma vez que foram selecionados íons para o monitoramento de forma a garantir a não interferência de íons provenientes de adulterantes comumente encontrados em amostras de cocaína. O íon m/z 82,1 selecionado para a cocaína é o fragmento de maior abundância relativa (pico base) no espectro de massas da cocaína. Os demais íons selecionados (íons qualificadores) para a cocaína (m/z 182,1; e m/z 303,1) representam, respectivamente, o pico de segunda maior abundância e o íon molecular no espectro de massas da cocaína. No ajuste das condições analíticas, o *solvent delay* ajustado em 3 minutos impediu, independente dos íons selecionados para o monitoramento ou do modo de aquisição de dados (SIM ou *full scan*), que íons provenientes da benzocaína, cafeína, fenacetina e lidocaína fossem observados em razão dos compostos anteriormente mencionados possuírem tempo de retenção inferior a 3 minutos na condição cromatográfica empregada. Os demais interferentes avaliados (levamisol e procaína), além de possuir tempo de retenção diverso da cocaína e do tetracosano, possuem padrão de fragmentação bem distinto, de forma que, com os íons selecionados para o monitoramento, nenhum sinal referente ao levamisol e à procaína foi observado no cromatograma. A figura 2.2 exibe os espectros de massas, obtidos por impacto de elétrons, da cocaína, levamisol e procaína. Observa-se que os íons selecionados para monitoramento da cocaína não estão presentes nos espectros do levamisol e da procaína.

Figura 2.2- Espectros de massa da cocaína, levamisol e procaína.



Fonte: O autor.

Vários estudos indicam que benzocaína, cafeína, fenacetina, lidocaína, procaína e levamisol são amplamente empregados como adulterantes em amostras de cocaína de rua (BOTELHO et al., 2014; COLE et al., 2011; FUKUSHIMA et al., 2014; SCHNEIDER; MEYS, 2011). Por esta razão, estes compostos foram selecionados para avaliação da seletividade do método em estudo.

O tetracosano foi anteriormente utilizado como padrão interno em outros trabalhos envolvendo a análise de amostras apreendidas de cocaína (SENASP, 2013; SWGDRUG, 2005). O emprego do tetracosano como padrão interno se deve ao fato de ser um composto relativamente mais estável que os compostos similares à cocaína; de não ser proveniente de nenhuma fonte das quais se originam a cocaína ou seus adulterantes; e não reagir com nenhum componente da matriz examinada (RODRÍGUEZ, 2011). Para o padrão interno, foram selecionados dois íons para monitoramento, uma vez que apenas um íon é suficiente como qualificador (AGILENT TECHNOLOGIES®, [200-?]).

3.2 Linearidade

Não foram detectados valores discrepantes em nenhum dos níveis de concentração avaliados. A tabela 2.1 exibe os resultados das médias obtidas em cada nível de concentração bem como os resultados referentes ao teste de Grubbs.

Tabela 2.1- Valores médios em cada nível de concentração e dados do teste de Grubbs.

Nível ³	Média ⁴	G superior	G inferior	G _{0,05;9}
0,5	0,146	1,41	1,45	2,21
1,0	0,439	1,90	1,50	2,21
1,5	0,828	1,79	1,53	2,21
2,0	1,316	1,40	1,89	2,21
2,5	1,706	1,68	1,29	2,21
3,0	2,165	1,49	1,73	2,21

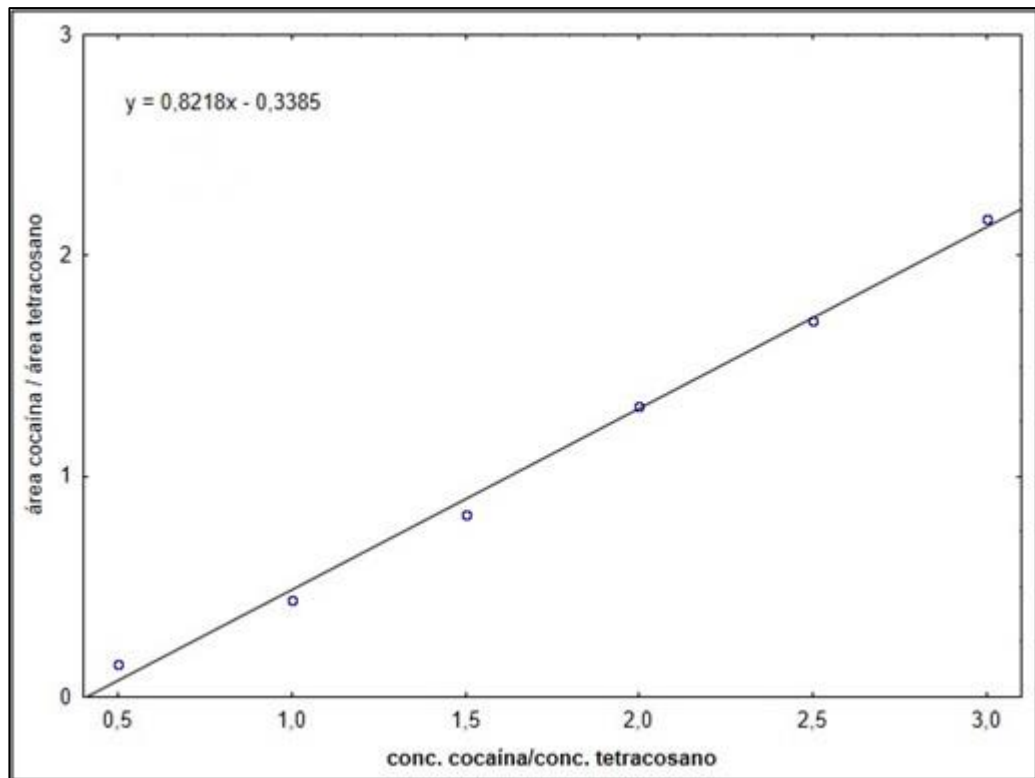
Notas: G superior- valor Grubbs calculado para o valor mais disperso acima da média; G inferior- valor Grubbs calculado para o valor mais disperso abaixo da média; G_{0,05;9}- valor Grubbs tabelado para nível de significância de 0,05 e 9 medidas.

A equação da reta obtida foi $y = 0,8218x - 0,3385$, com $r = 0,9977$. O valor de r obtido indicou uma boa qualidade do ajuste da reta aos pontos do gráfico. A figura 2.3 exibe a curva de calibração obtida das médias das nove medidas em cada nível de concentração.

³ Valores apresentados como a razão concentração de cocaína /concentração de tetracosano.

⁴ Valores apresentados como a razão área do pico de cocaína/área do pico de tetracosano.

Figura 2.3- Curva de calibração obtida.



Fonte: O autor.

A utilização do MMQO para ajuste da curva de calibração requer que determinados pressupostos (normalidade, homocedasticidade e independência) sejam verificados, sendo a não verificação destes pressupostos uma fonte importante de erro em química analítica (SOUZA; JUNQUEIRA, 2005). As premissas de normalidade dos resíduos, homocedasticidade e independência foram atendidas, conforme mostra a tabela 2.2.

Tabela 2.2- Resultados dos testes de avaliação da normalidade dos resíduos, homocedasticidade e independência.

Shapiro-Wilk		Cochran		Durbin-Watson	
W	Valor-p	C	Valor-p	d	Valor-p
0,96	> 0,05	0,368	> 0,05	1,73	> 0,05

Notas: W- valor calculado no teste de Shapiro-Wilk; C- valor calculado no teste de Cochran; d- valor calculado para o teste de Durbin-Watson.

3.3 LD e LQ

A tabela 2.3 exibe os parâmetros obtidos a partir das curvas de calibração para a estimativa de LD e LQ, bem como os valores de LD e LQ obtidos.

Tabela 2.3 - Parâmetros obtidos a partir das curvas de calibração para estimativa de LD e LQ, bem como valores de LD e LQ obtidos.

s	S	LD ($\mu\text{g.mL}^{-1}$)	LQ ($\mu\text{g.mL}^{-1}$)
0,035	0,823	2,8	8,5

Notas: s- desvio padrão do intercepto em Y; S- inclinação da reta.

Os valores de LD e LQ apresentados na tabela 2.3 são resultantes da aplicação das equações 2.1 e 2.2 seguidas da multiplicação pelo fator 20, devido ao fato de a concentração do padrão interno empregada ser de $20 \mu\text{g.mL}^{-1}$. No caso concreto, a simples aplicação das equações 2.1 e 2.2 forneceria valores de LD e LQ em termos da razão concentração de cocaína / concentração do padrão interno.

Embora o valor teórico de LQ obtido tenha sido $8,5 \mu\text{g.mL}^{-1}$, o LQ adotado neste trabalho foi $10 \mu\text{g.mL}^{-1}$, pois o resultado teórico encontra-se fora da faixa de trabalho avaliada (10 a $60 \mu\text{g.mL}^{-1}$):

3.4 Ensaios de recuperação

Não foram detectados valores discrepantes em nenhum dos níveis de concentração avaliados. A tabela 2.4 exibe os dados referentes ao teste de Grubbs.

Tabela 2.4- Dados do teste de Grubbs para as medidas nos níveis de concentração estudados.

Nível ($\mu\text{g.mL}^{-1}$)	G superior	G inferior	G _{0,05;9}
10	1,24	1,07	2,21
30	1,30	1,76	2,21
60	0,99	1,33	2,21

Notas: G superior- valor Grubbs calculado para o valor mais disperso acima da média;
G inferior- valor Grubbs calculado para o valor mais disperso abaixo da média;
G_{0,05;9}- valor Grubbs tabelado para nível de significância de 0,05 e 9 medidas.

A tabela 2.5 exibe os resultados dos ensaios de recuperação nos três níveis de concentração estudados

Tabela 2.5- Dados obtidos para os ensaios de recuperação.

Nível ($\mu\text{g.mL}^{-1}$)	Média ($\mu\text{g.mL}^{-1}$)	CV(%)	Recuperação (%)
10	10,8	2,4	108
30	30,6	4,8	102
60	61,2	2,96	102

Nota: CV- coeficiente de variação.

Os critérios de aceitação de ensaios de recuperação variam em função da concentração do analito. Os valores de recuperação obtidos encontram-se dentro dos critérios de aceitação da *Association of Official Analytical Chemists* (AOAC) e da UNODC. A AOAC (2012) admite valores de recuperação entre 80-115% para a faixa de concentração estudada. A UNODC (2009) admite desvio de até 15% para análises quantitativas de drogas ilícitas.

3.5 Precisão

3.5.1 Repetitividade

Não foram detectados valores discrepantes em nenhum dos níveis de concentração avaliados. A tabela 2.6 exibe os dados referentes ao teste de Grubbs realizado.

Tabela 2.6- Dados do teste de Grubbs para as medidas nos níveis de concentração estudados.

Nível ($\mu\text{g.mL}^{-1}$)	G superior	G inferior	G _{0,05;9}
10	1,90	1,26	2,21
30	1,30	2,02	2,21
60	1,29	1,57	2,21

Notas: G superior - valor Grubbs calculado para o valor mais disperso acima da média;
G inferior - valor Grubbs calculado para o valor mais disperso abaixo da média;
G_{0,05;9} - valor Grubbs tabelado para nível de significância de 0,05 e 9 medidas.

A tabela 2.7 exibe os coeficientes de variação (CV) obtidos no estudo da precisão em condições de repetitividade.

Tabela 2.7 – Coeficiente de variação para os níveis de concentração estudados.

Nível ($\mu\text{g.mL}^{-1}$)	CV(%)
10	2,9
30	3,0
60	0,80

A repetitividade (precisão intra-corrída) avalia a concordância entre os resultados em um curto período de tempo com o mesmo analista e mesma instrumentação (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA, 2003). Os valores de dispersão de medidas que atendem aos critérios de aceitação para o estudo de repetitividade variam conforme a faixa de concentração. A AOAC (2012) admite desvios inferiores a 6% para a faixa de concentração avaliada neste trabalho. A UNODC (2009) estabelece como critério de aceitação, desvios inferiores a 20% para o nível de concentração mais baixo e inferiores a 15% para os demais níveis.

3.5.2 Precisão intermediária

Não foram detectados valores discrepantes em nenhum dos níveis de concentração avaliados nos três dias distintos de análise. A tabela 2.8 exhibe os dados referentes ao teste de Grubbs.

Tabela 2.8- Dados do teste de Grubbs conforme nível de concentração e dia de análise.

Nível ($\mu\text{g.mL}^{-1}$)	Dia	G superior	G inferior	G _{0,05;9}
10	1	0,82	2,04	2,21
10	2	1,53	1,81	2,21
10	3	1,24	1,07	2,21
30	1	1,30	1,76	2,21
30	2	1,83	1,18	2,21
30	3	1,15	1,28	2,21
60	1	0,99	1,33	2,21
60	2	1,03	1,65	2,21
60	3	1,34	1,32	2,21

Notas: G superior - valor Grubbs calculado para o valor mais disperso acima da média; G inferior - valor Grubbs calculado para o valor mais disperso abaixo da média; G_{0,05;9} - valor Grubbs tabelado para nível de significância de 0,05 e 9 medidas.

Foram verificados desvios na distribuição normal dos resultados obtidos em dois grupos de análise: um referente à concentração de $10 \mu\text{g.mL}^{-1}$ no dia 1 e outro na concentração de $60 \mu\text{g.mL}^{-1}$ também no dia 1. Os demais grupos se ajustaram à distribuição normal. A tabela 2.9 exibe os resultados referentes ao estudo de normalidade.

Tabela 2.9- Resultados do teste Shapiro-Wilk conforme os níveis de concentração estudados e o dias de análises.

Nível ($\mu\text{g.mL}^{-1}$)	Dia	Valor-p	p crítico
10*	1	0,04	0,05
10	2	0,93	0,05
10	3	0,07	0,05
30	1	0,80	0,05
30	2	0,65	0,05
30	3	0,10	0,05
60*	1	0,04	0,05
60	2	0,13	0,05
60	3	0,52	0,05

Nota:* desvio da distribuição normal.

A ANOVA é um procedimento robusto que fornece resultados confiáveis ainda que um grupo de dados tenha sua distribuição desviada da normal (CALLEGARI-JACQUES, 2003). A não normalidade tem pouco efeito nas inferências quando o modelo é de efeitos fixos (VIEIRA, 2006).

A premissa da homocedasticidade foi atendida nos três níveis de concentração estudados. A tabela 2.10 exibe os resultados dos estudos de homocedasticidade.

Tabela 2.10- Resultados do estudo da homocedasticidade.

Nível ($\mu\text{g.mL}^{-1}$)	C_{calc}	Valor-p
10	0,36	> 0,05
30	0,38	> 0,05
60	0,41	> 0,05

Nota: C_{calc} - valor calculado para teste de Cochran.

A ANOVA demonstrou que nos três níveis de concentração estudados os resultados não diferiram estatisticamente nos três dias distintos de análise. A tabela 2.11 mostra os resultados da razão F.

Tabela 2.11- Resultados do teste ANOVA conforme nível de concentração estudado.

Nível ($\mu\text{g.mL}^{-1}$)	F_{calc}	$F_{0,05;2;24}$
10	2,82	3,40
30	2,76	3,40
60	0,66	3,40

Notas: F_{calc} - valor calculado F; $F_{0,05;2;34}$ - valor crítico para F no nível de significância de 0,05, 2 graus de liberdade no numerador e 24 graus de liberdade no denominador.

A precisão intermediária expressa a concordância entre os resultados dentro do mesmo laboratório, mas obtidos em diferentes dias, com diferentes analistas e/ou equipamentos diferentes (ANVISA, 2003). O objetivo é obter uma estimativa que reflita as fontes de variação que ocorrem na rotina do laboratório, como diferentes analistas e diferentes dias (EURACHEM, 2014).

4 Conclusão

O método quantitativo proposto apresentou os parâmetros de validação estudados dentro dos critérios de aceitação adotados por diferentes entidades, o que mostra que o método é adequado à aplicação pretendida. O presente método analítico por apresentar procedimento de preparo de amostra simples e tempo de análise curto, inferior a 5 minutos para cada amostra, torna-se viável para aplicação na rotina laboratorial.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **RESOLUÇÃO RE nº 899, de 29 de maio de 2003**. Anexo. GUIA PARA VALIDAÇÃO DE MÉTODOS ANALÍTICOS E BIOANALÍTICOS. [Brasília], 2003. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/4983b0004745975da005f43fbc4c6735/RE_899_2003_Determina+a+publica%C3%A7%C3%A3o+do+Guia+para+valida%C3%A7%C3%A3o+de+m%C3%A9todos+anal%C3%ADticos+e+bioanal%C3%ADticos.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso em: 5 abr. 2016.

AGILENT TECHNOLOGIES. **Setting up a SIM Acquisition Method MS ChemStation**. [S.l.], [200-?]. Disponível em: <<http://www.agilent.com/cs/library/support/documents/a05042.pdf>>. Acesso em: 18 nov. 2015.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **ABNT NBR ISO/IEC 17025: Requisitos Gerais para a competência de laboratórios de ensaios e calibração**. [S.l.], 2005.

ASSOCIATION OF OFFICIAL ANALYTICAL CHEMISTS. **Guidelines for Dietary Supplements and Botanicals**. Appendix K. [S.l.], 2012.

BOTELHO, E. D. et al. Chemical profiling of Cocaine Seized by Brazilian Federal Police in 2009-2012: Major Components. **THE JOURNAL OF BRAZILIAN CHEMICAL SOCIETY**, v. 25, n. 4, p. 611-618, 2014.

BRANCACCIO, A. et al. Development and validation of a diode array high performance liquid chromatography method to determine seized street cocaine sample purity. **Analytical Methods**, v. 5, p. 2584 – 2590, 2013.

BROSÉUS, J.; HUHTALA, S.; ESSEIVA, P. First systematic chemical profiling of cocaine police seizures in Finland in the framework of an intelligence-led approach. **Forensic Science International**, v. 251, p. 87-94, 2015.

CALLEGARI-JCQUES, S. M. **BIOESTATÍSTICA: PRINCÍPIOS E APLICAÇÕES**. Porto Alegre: Artmed, 2003.

COLE, C. et al. Adulterants in illicit Drugs: a review of empirical evidence.. **Drug Testing and Analysis**, v.3, n.2, p. 89-96 2011.

EURACHEM. **The Fitness for Purpose of Analytical Methods: A Laboratory Guide to Method Validation and Related Topics**. 2th. [S.l.], 2014.

EVARD, I; LEGLEYE, S; CADET-TAÏROU, A. Composition, purity and perceived quality of street cocaine in France. **International Journal of Drug Policy**, v. 21, p. 399-406, 2010.

FLORIANI, G. et al. Development and validation of an HPLC-DAD method for simultaneous determination of cocaine, benzoic acid, benzoylecgonine and the main adulterants found in products based on cocaine. **Forensic Science International**, v. 235, p. 32-39, 2014.

FUKUSHIMA, A. R. et al. Purity and adulterant analysis of crack seizures in Brazil. **Forensic Science International**, v. 243, p. 95-98, 2014.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. **VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES: TEXT AND METHODOLOGY Q2 (R1)**, ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE. [S.I.], 2005.

MAGALHÃES, E. J. **DESENVOLVIMENTO DE MÉTODOS PARA QUANTIFICAÇÃO DE DROGAS EM MATRIZES DE INTERESSE FORENSE**. Belo Horizonte, 2012. Tese. Departamento de Química — Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais.

MAGALHÃES, E. J. et al. Evaluation of the composition of street cocaine seized in two regions of Brazil. **Science and Justice**, v. 53, p. 425-432, 2013.

MALDANER, A. O. et al. Brazilian Federal District Cocaine Chemical Profiling - Mass Balance Approach and New Adulterant Routinely Quantified (Aminopyrine). **THE JOURNAL OF BRAZILIAN CHEMICAL SOCIETY**, v.26, n.6, p. 1227-1231, 2015.

RODRÍGUEZ, A. F. R. **ESTANDARIZACIÓN DE LA TÉCNICA GC-MS PARA ANÁLISIS DE COCAÍNA Y CARACTERIZACIÓN DE SUS PRINCIPALES ADULTERANTES EN EL EJE CAFETERO**. [S.I.], 2011. Trabalho de graduação — Escola de Química, Universidade Tecnológica de Pereira.

SCHNEIDER, S.; MEYES, F. Analysis of illicit cocaine and heroin samples in Luxembourg from 2005-2010. **Forensic Science International**, v. 212, p. 242-246, 2011.

SCIENTIFIC WORKING GROUP FOR THE ANALYSIS OF SEIZED DRUGS. **COCAINE**. [S.I.], 2005. Disponível em: < <http://www.swgdrug.org/Monographs/COCAINE.pdf> >. Acesso em: 18 ago. 2016.

SECRETARIA NACIONAL DE SEGURANÇA PÚBLICA (BRASIL). **PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO — PERÍCIA CRIMINAL**. Brasília, 2013.

SOUZA, L. M. **Fingerprinting de Cocaína: Um Estudo do Perfil Químico no Estado do Espírito Santo**. Vitória, 2014. Dissertação. Programa de Pós-Graduação em Química — Centro de Ciências Exatas, Universidade Federal do Espírito Santo.

SOUZA L. M. et al. A survey of adulterants used to cut cocaine in samples seized in the Espírito Santo State by GC–MS allied to chemometric tools. **Science and Justice**, v.56, n.2, p. 73-79, 2016.

SOUZA, S. V. C.; JUNQUEIRA, R. G. A procedure to assess linearity by ordinary least squares method. **Analytica Chimica Acta**, v. 552, p. 25-35, 2005.

UNITED NATIONS OFFICE ON DRUGS AND CRIME (UNODC). **Guidance for the Validation of Analytical Methodology and Calibration of Equipment used for Testing of Illicit Drugs in Seized Materials and Biological Specimens**. Vienna, 2009. Disponível em: < https://www.unodc.org/documents/scientific/validation_E.pdf >. Acesso em: 2 abr. 2014.

____. **Recommended Methods for the Identification and Analysis of Cocaine in Seized Materials.** New York, 2012. Disponível em: < https://www.unodc.org/documents/scientific/Cocaine_Manual_Rev_1.pdf >. Acesso em: 13 set. 2016.

VIEIRA, S. **ANÁLISE DE VARIÂNCIA (ANOVA).** São Paulo: Atlas, 2003.

ZHU, H. et al. Correlation between Cocaine Prices and Purity with Trends in Emergency Department Visits in a Major Metropolitan Area. **Journal of Urban Health**, v.91, n.5, p. 1009-1018, 2014.

**CAPÍTULO 3: CARACTERIZAÇÃO DE AMOSTRAS DE COCAÍNA
APREENDIDAS NO MUNICÍPIO DE DIAMANTINA, MINAS GERAIS.**

RESUMO

As complicações decorrentes da exposição aguda e crônica à cocaína podem ser influenciadas, entre outros aspectos, pelo grau de pureza droga e pela presença de adulterantes. Enquanto os riscos associados ao uso de drogas são, em geral, bem conhecidos, os perigos associados aos adulterantes não são bem determinados. A presença de adulterantes pode ocasionar reações inesperadas bem como potencializar os danos à saúde dos usuários. Este trabalho teve como objetivo caracterizar amostras de cocaína apreendidas no município de Diamantina, Minas Gerais. Foram analisadas cento e vinte nove amostras, sendo destas sessenta e sete apreendidas na forma de pó e sessenta e duas como crack. Foram realizadas análises para a identificação de adulterantes e para determinação do teor de cocaína nas amostras, sendo a identificação de adulterantes realizada por Cromatografia Gasosa acoplada Espectrometria de Massas (CG-EM), no modo *full scan*, e a quantificação da cocaína por CG-EM-SIM. A comparação entre a pureza das amostras apreendidas como pó e como crack foi realizada pelo teste U de Mann-Whitney. Foi constatado que as amostras estudadas apresentaram elevada frequência de adulteração, sendo a fenacetina o principal adulterante encontrado. A fenacetina estava presente em 37% das amostras apreendidas como pó e 84% das amostras apreendidas como crack. As amostras de pó apresentaram característica mais heterogênea de adulteração, sendo encontrados, além da fenacetina, outros adulterantes como benzocaína, cafeína, levamisol, lidocaína e procaína. As amostras apreendidas como crack apresentaram notório predomínio da fenacetina como adulterante. O teor de cocaína das amostras estudadas apresentou variação dentro de um amplo intervalo (0-93%). Os teores médios de cocaína observados para as formas de pó e de crack foram, respectivamente, 31,7% e 54,3%, sendo tais valores estatisticamente distintos. A vigilância em relação às características de drogas ilícitas deve ser uma atividade contínua para fornecer aos órgãos de controle e de saúde pública elementos de auxílio às atividades de repressão e também para tomadas de decisão e de diagnóstico por parte dos profissionais de saúde que lidam com atendimento aos usuários de drogas. As informações obtidas neste trabalho poderão contribuir para futuras ações de educação e conscientização em relação aos riscos associados ao uso de drogas.

Palavras-chave: Adulterantes. CG-EM. Cocaína. Crack.

ABSTRACT

The complications due to acute and chronic exposure to cocaine can be influenced, among other aspects, by the drug purity and by the adulterants presence. While the risks associated with the drug use are generally well known, the hazards associated with the adulterants are not well determined. The adulterants presence can cause unexpected reactions as well as potentiate the damages to the users' health. This study aimed to characterize cocaine samples seized in Diamantina, Minas Gerais, Brazil. One hundred and twenty-nine samples were analyzed, from which sixty-seven were seized as powder and sixty-two seized as crack. Analyzes were performed to identify adulterants and to determine the cocaine content in the samples. The identification of adulterants were carried out by a Gas Chromatography coupled to a Mass Spectrometry (GC-MS) in the full scan mode, and quantification of cocaine content by GC-MS-SIM. The mean content comparison between the samples seized as powder and crack was performed by the Mann-Whitney U test. It was observed that the studied samples presented a high adulteration frequency, with phenacetin being the main adulterant found. The phenacetin was present in 37% of samples seized as powder and 84% of the samples seized as crack. The samples seized as powder presented a more heterogeneous adulteration characteristic, being found, besides phenacetin, other adulterants such as benzocaine, caffeine, levamisole, lidocaine and procaine. The samples seized as crack showed a phenacetin predominance as the adulterant. The cocaine content of the samples studied varied within a wide range (0-93%). The average cocaine contents observed for the powder and crack forms were, respectively, 31,7% and 54,3%, and these values were statistically different. The surveillance in relation to the illicit drugs characteristics should be a continuous activity to provide control to the public health agencies with support elements for repression activities, as well as decision-making and diagnosis by the health professionals dealing with the drug users' care. The information obtained in this study may contribute to the future education and awareness actions regarding the risks associated with the drug use.

Keywords: Adulterants. Cocaine. Crack. GC-MS.

1 Introdução

Os dados mais recentes em relação ao panorama mundial sobre drogas indicam que em 2014 foram apreendidas 655 toneladas de cocaína, considerando todas as suas formas de apresentação, e que o número de usuários em todo o mundo era da ordem de 18,3 milhões (UNITED NATIONS OFFICE ON DRUGS AND CRIME - UNODC, 2016). Os dados mostram ainda redução do número de usuários na América do Norte e Europa e aumento na América do Sul e Oceania. No cenário nacional, os dados do II Levantamento Nacional sobre Álcool e Drogas (II LENAD) sugerem que o Brasil esteja entre os países de maior consumo de cocaína do mundo (ABDALLA et al., 2014). Fatores que influenciam o elevado consumo no país incluem aspectos geográficos — fronteiras com os maiores produtores mundiais (Peru, Colômbia e Bolívia) — e características demográficas — população jovem e concentrada em centros urbanos (UNODC, 2013, 2014).

As amostras de cocaína vendidas nas ruas geralmente possuem uma série de compostos adulterantes que são adicionados com a intenção de mimetizar os efeitos da cocaína e ao mesmo tempo aumentar o volume do material, de forma a obter-se maior lucro na atividade de tráfico de drogas (COLE et al., 2010; MALDANER; BOTELHO 2012; PASSAGLI; CARVALHO, 2013). Vários estudos têm indicado a presença de diversos adulterantes tanto na cocaína vendida no Brasil como em outros países (BRUNT et al., 2009; FUKUSHIMA et al., 2014; MAGALHÃES et al., 2013; MALDANER et al., 2015a; SCHNEIDER; MEYS, 2011).

As manifestações clínicas relacionadas à intoxicação aguda pelo abuso da cocaína são bem conhecidas e incluem agitação, euforia, ansiedade, psicose, convulsões, infarto do miocárdio e arritmias, edema pulmonar, rabdomiólise e subsequente falência renal (BOGHDADI; HENNING, 1997; SOUZA; FILHO, 2001; WHITE; LAMBE 2003; VROEGOP et al., 2009; ZIMMERMAN, 2012). Entre outros aspectos, o grau de pureza das amostras e a presença de adulterantes podem influenciar diretamente na sintomatologia da intoxicação aguda e crônica.

Enquanto os riscos associados ao uso de drogas são, em geral, bem conhecidos, os perigos associados aos adulterantes não são bem determinados (COLE et al., 2011). A presença de adulterantes pode ocasionar reações inesperadas bem como potencializar os danos à saúde dos usuários. Na literatura, encontram-se relatos de casos nos quais as complicações em quadros clínicos dos pacientes são atribuídas aos adulterantes presentes nas amostras de

cocaína (CHAKLADAR et al., 2010; CHING; SMITH, 2012; HUNTER et al., 2011; LEE; LADIZINSKI; FEDERMAN, 2012).

Como a análise de adulterantes, geralmente, não faz parte da rotina de análise forense, informações sobre a adulteração de drogas ilícitas são frequentemente indisponíveis e este fato dificulta distinguir as consequências sobre a saúde dos usuários dos efeitos causados pelas drogas daqueles decorrentes da presença de adulterantes (COLE et al., 2011). O estudo das características de amostras de drogas apreendidas, incluindo informações referentes à presença de adulterantes, pode ser útil para a elaboração de políticas públicas voltadas para prevenção, redução de danos à saúde e atividades de controle (BROSÉUS; GENTILE; ESSEIVA, 2016; BRUNT et al., 2009). A identificação de adulterantes pode fornecer informações sobre a origem de drogas ilícitas, redes de distribuição e vias de entrada no país de destino (BROSÉUS; GENTILE; ESSEIVA, 2016).

Os estudos publicados voltados para a avaliação de características de amostras de cocaína em sua maioria enfatizam amostras apreendidas em grandes centros urbanos e/ou em regiões de fronteira. No Brasil, entretanto, as questões sociais inerentes ao uso e tráfico de drogas estão disseminadas por todo território, alcançando também cidades de menor porte. Este trabalho teve como objetivo caracterizar as amostras de cocaína apreendidas no município de Diamantina, Minas Gerais, Brasil.

2 Material e métodos

O estudo foi dividido em duas etapas. A primeira etapa consistiu na identificação de adulterantes nas amostras estudadas. A segunda consistiu na determinação do teor de cocaína nas amostras.

2.1 Amostras

Foram analisadas cento e vinte e nove amostras apreendidas no período de setembro de 2014 a dezembro de 2015 pela Polícia Civil de Minas Gerais (PCMG) no município de Diamantina, Estado de Minas Gerais, Brasil. Das amostras estudadas, sessenta e sete foram apreendidas na forma de pó e sessenta e duas como crack.

2.2 Padrões e solventes

Cocaína base 87% fornecida pelo Instituto de Criminalística de Minas Gerais. Benzocaína, cafeína, (-) cloridrato de tetramisol (cloridrato de levamisol), cloridrato de

procaína, fenacetina, lidocaína e tetracosano adquiridos da Sigma-Aldrich[®]. Metanol grau HPLC Merck[®] e clorofórmio grau HPLC Dinâmica[®].

2.3 Instrumentação

Cromatógrafo a gás Agilent Technologies[®] 7890B acoplado ao detector seletivo de massas Agilent Technologies[®] 5977A, com fonte de ionização por impacto de elétrons (70 eV), e amostrador automático CTC GC sampler 80 Agilent Technologies[®]. Coluna capilar DB 5-ms (30m x 0,25mm x 0,25µm) foi empregada. O liner usado, Agilent Technologies[®] (N^o 5183-4711), foi do tipo split e com lã de vidro. O *software* usado para aquisição de dados foi o Agilent MassHunter Data Acquisition. O *software* Agilent MSD ChemStation G1701FA.F.01.01.2317 foi empregado para análise dos dados.

2.4 Procedimento

2.4.1 Identificação de adulterantes

Análises por Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massas (CG-EM), no modo *full scan*, foram realizadas para a identificação de adulterantes. Os adulterantes pesquisados foram benzocaína, cafeína, levamisol, procaína, fenacetina e lidocaína. O procedimento analítico adotado foi o proposto pela Secretaria Nacional de Segurança Pública (SENASP), (2013). A identificação foi realizada a partir da avaliação do tempo de retenção das substâncias pesquisadas em relação aos padrões, além da comparação dos espectros obtidos com espectros presentes em um banco de espectros (biblioteca) do *National Institute of Standards and Technology* (NIST).

2.4.2 Determinação do teor de cocaína

Foi empregado o método de análise por CG-EM, no modo de aquisição de dados de monitoramento de íons selecionados (*selected-ion monitoring* - SIM) (GC-EM-SIM), validado e descrito no capítulo anterior. As amostras nas quais foram detectadas a presença de cocaína e os teores foram inferiores ao limite de quantificação do método em pauta foram reanalisadas, sendo utilizado um fator de diluição inferior, de forma que os novos valores obtidos se situassem dentro da faixa de trabalho.

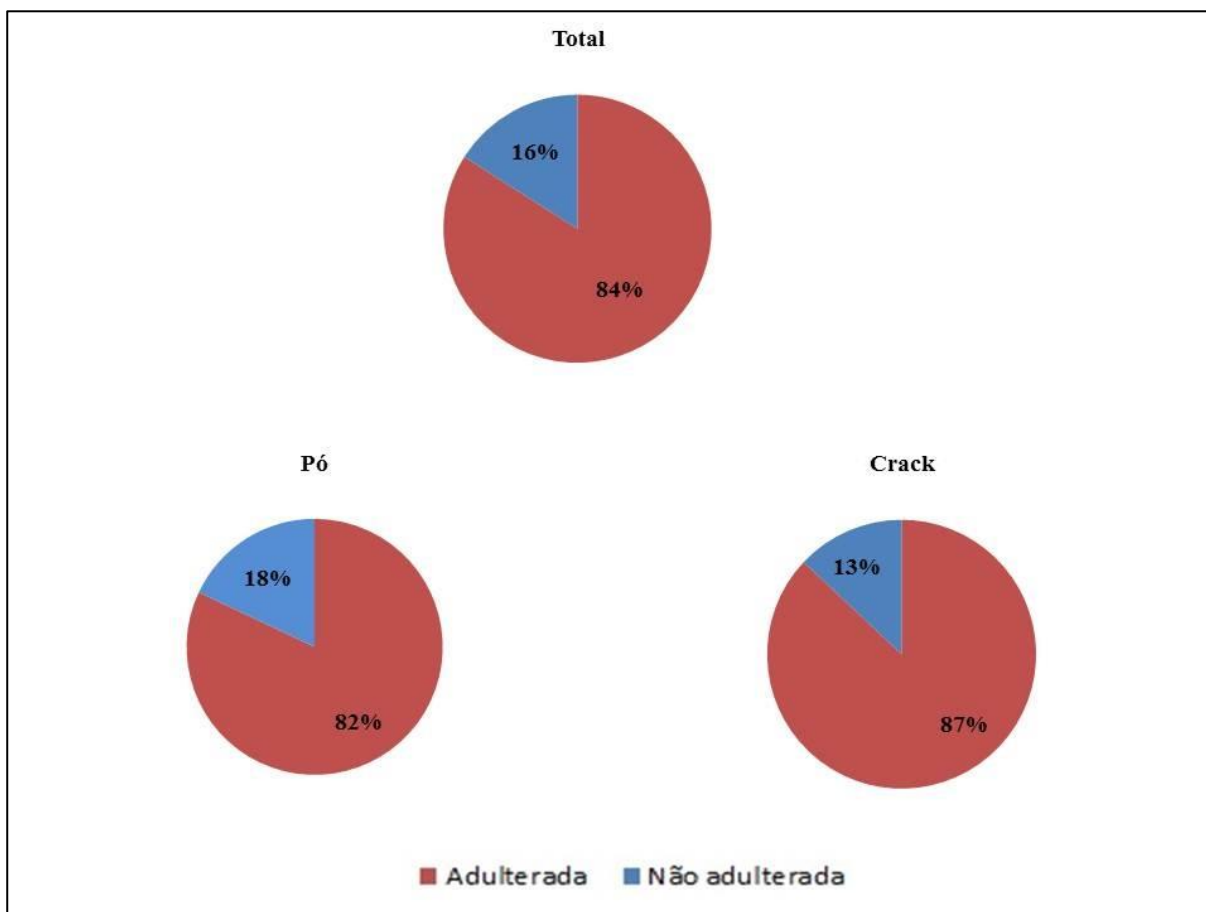
O teste U de Mann-Whitney para o nível de significância de 5% foi empregado para comparação do teor de cocaína das amostras apreendidas como pó e como crack. O teste estatístico em questão foi realizado com o uso do *software* Statistica versão 10.

3 Resultados

3.1 Identificação de adulterantes

Considerando o total de amostras analisadas, em 84% foram encontrados pelo menos um dos adulterantes estudados. Considerando apenas as formas de pó, o percentual de amostras com adulterantes foi de 82%, enquanto para o crack foi de 87%. A figura 3.1 exhibe os resultados referentes à presença de adulterantes nas amostras estudadas.

Figura 3.1- Percentual de amostras adulteradas e não adulteradas.



Fonte: O autor.

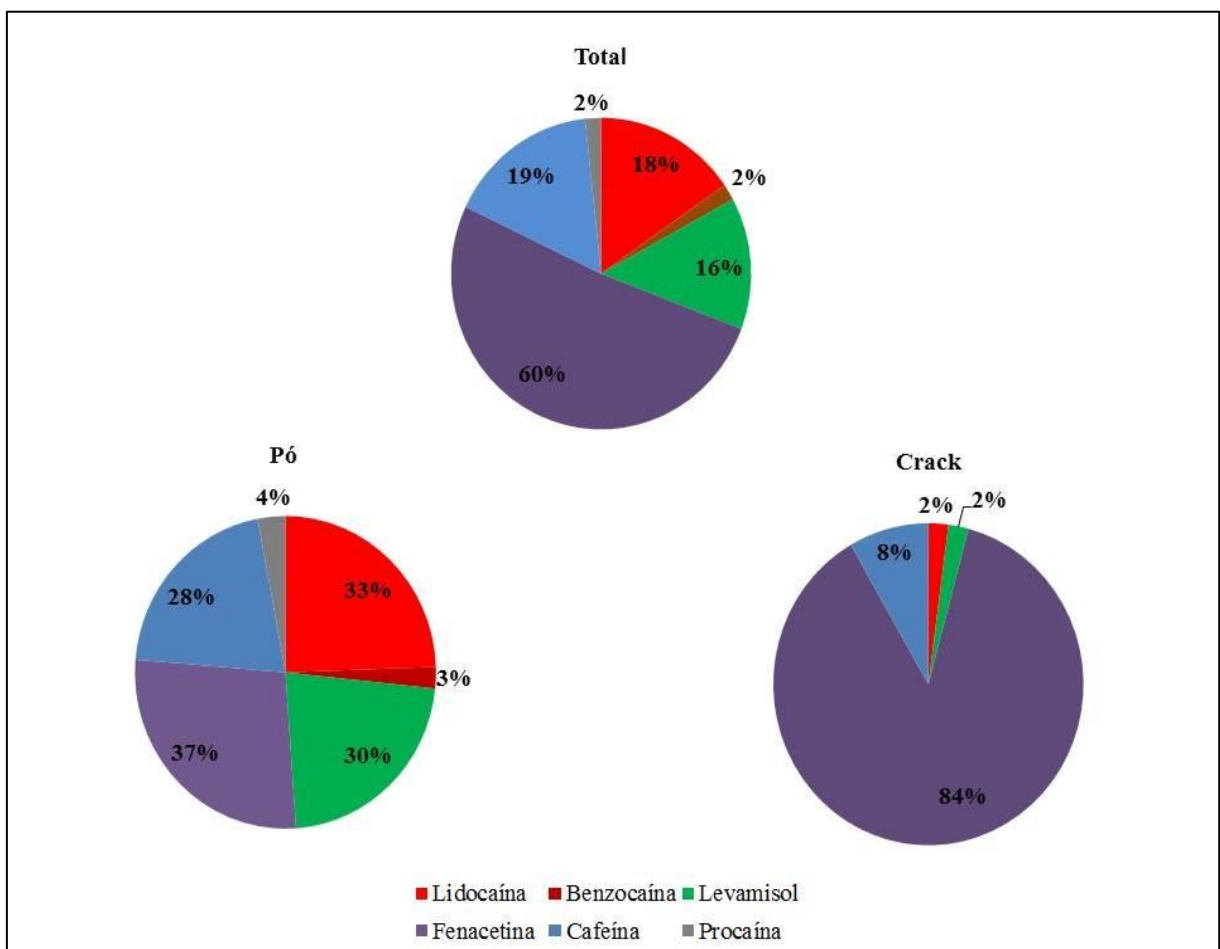
O principal adulterante encontrado nas amostras foi a fenacetina, com frequência de 60% em relação ao total das amostras examinadas. Quando as formas de pó e crack foram

avaliadas separadamente, a fenacetina também foi o principal adulterante em ambos os grupos, estando presente em 37% das amostras de pó e 84% das amostras de crack.

Foi observado que amostras de pó possuem distribuição de adulterantes mais heterogênea que as amostras de crack. Nas amostras de pó foram encontrados todos os adulterantes pesquisados, sendo os mais frequentes depois da fenacetina: lidocaína (33%), levamisol (30%) e cafeína (28%). Nas amostras de crack, foi verificado predomínio do uso da fenacetina em relação aos demais adulterantes pesquisados. Enquanto a fenacetina estava presente em 84% das amostras de crack, a cafeína foi detectada em 8%, levamisol e lidocaína em apenas 2%. Os demais adulterantes pesquisados não foram encontrados no crack.

A figura 3.2 ilustra a distribuição de frequência dos adulterantes pesquisados para o total de amostras pesquisadas, bem como para as formas de pó e crack separadas.

Figura 3.2- Distribuição de frequência dos adulterantes pesquisados nas amostras examinadas.

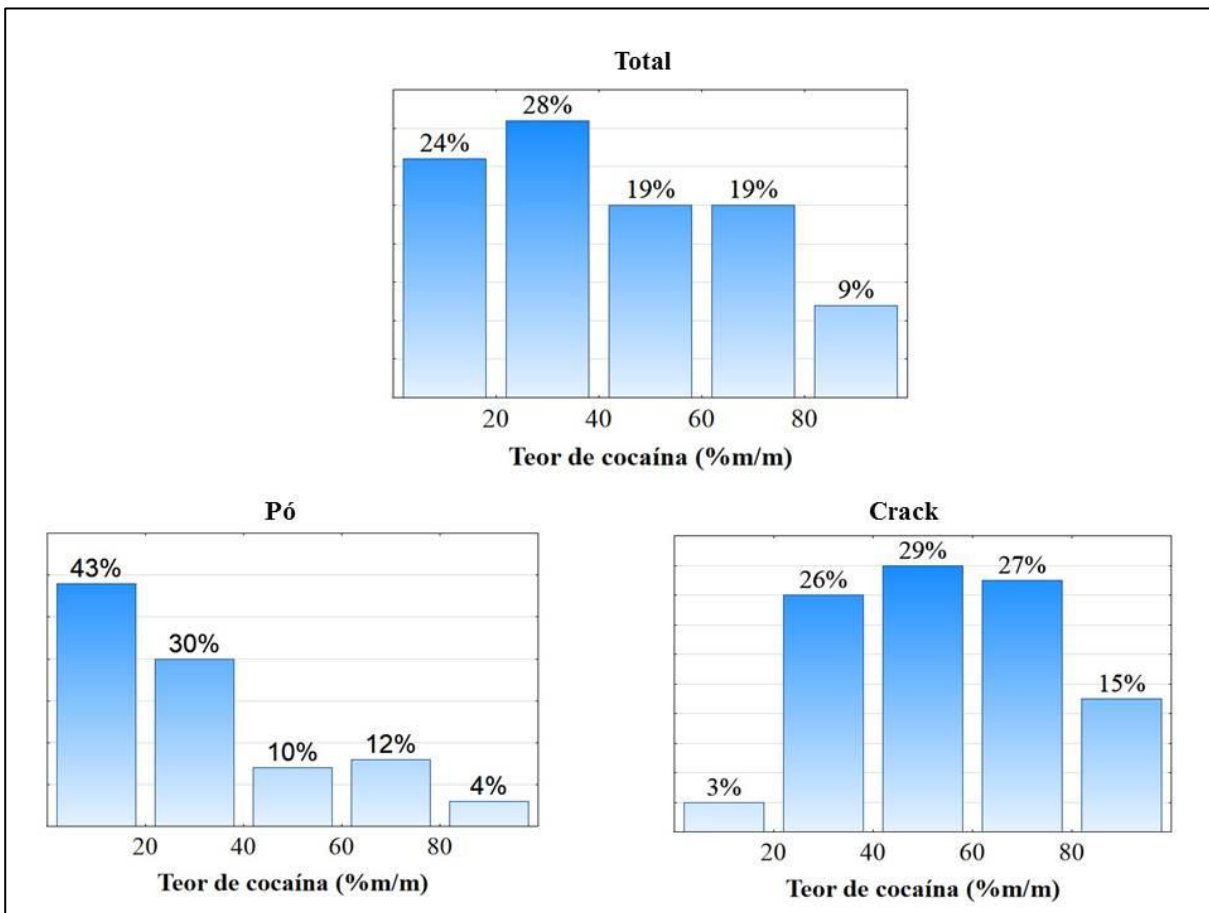


Fonte: O autor.

3.2 Determinação do teor de cocaína

Considerando o total de amostras analisadas, o teor de cocaína variou de 0-93%, sendo a média 42,6%. Nas formas de pó, o teor oscilou dentro do mesmo intervalo mencionado para o total de amostras (0-93%), sendo o teor médio de 31,7%. Em quatro amostras de pó não foi detectado cocaína. Nas amostras de crack, o teor variou entre 0-91%, sendo o teor médio de 54,3%. Em uma amostra apreendida como crack não foi detectado cocaína. A figura 3.3 exhibe os histogramas da variável teor de cocaína no total de amostras analisadas, bem como, em separado, para as amostras apreendidas como pó e como crack.

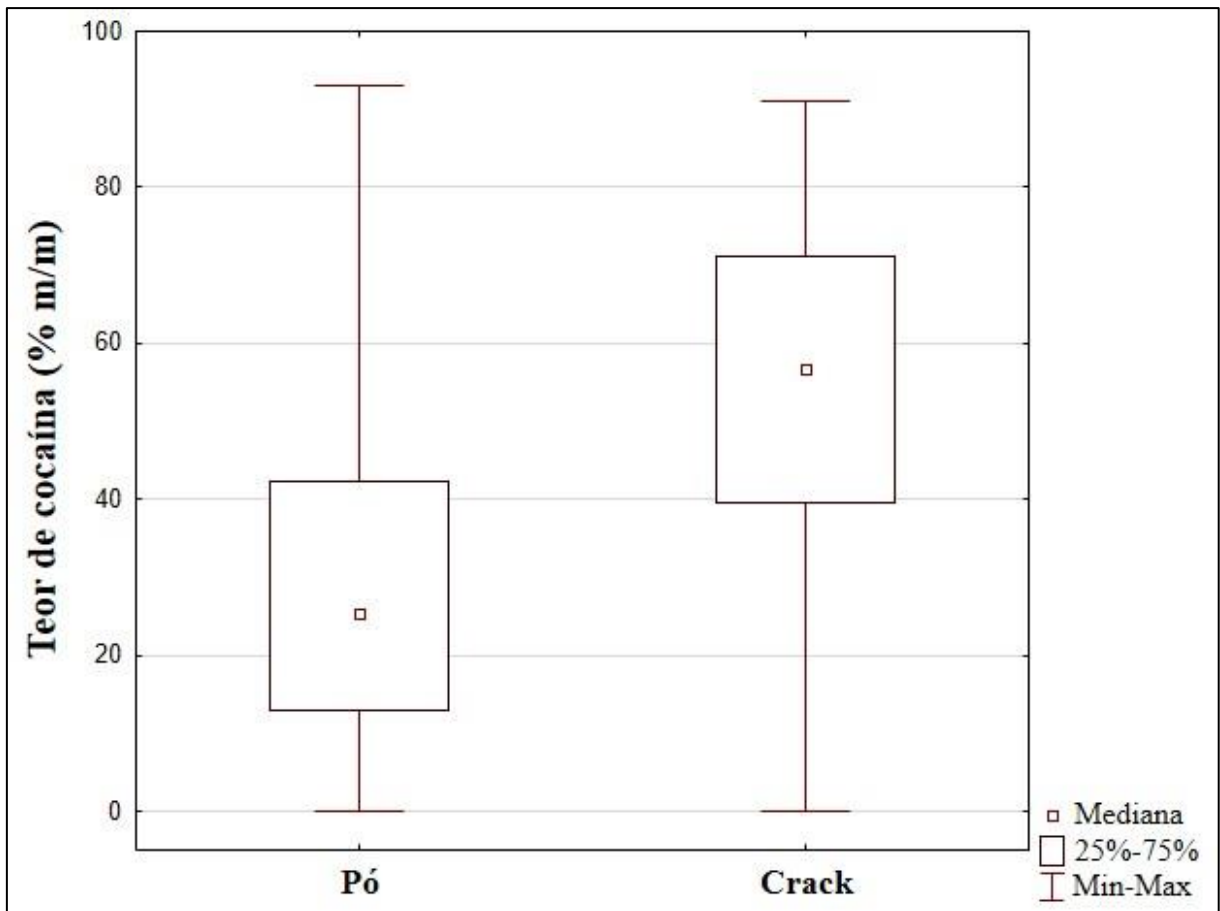
Figura 3.3- Histogramas da variável teor de cocaína das amostras analisadas.



Fonte: O autor.

O teste U de Mann-Whitney (Valor-p < 0,01) evidenciou que o conjunto de amostras estudadas apreendidas como crack possuía teor médio de cocaína superior ao conjunto de amostras estudadas apreendidas como pó. A figura 3.4 exhibe o *boxplot* referente à variável teor de cocaína das amostras apreendidas como pó e crack.

Figura 3.4- Boxplot da variável teor de cocaína das amostras apreendidas como pó e crack.



Fonte: O autor.

4 Discussão

As amostras estudadas apresentaram elevada frequência de adulteração. A frequência de adulterantes encontrada considerando todas as formas de apresentação (84%) foi superior às frequências de adulteração encontradas em outros estudos. Maldaner et al. (2015a) estudaram amostras apreendidas pela Polícia Federal do Brasil (PFB) no Distrito Federal entre os anos de 2010 e 2013 e verificaram que em mais de 40% das amostras não foram identificados adulterantes. Botelho et al. (2014) pesquisaram amostras apreendidas pela PFB entre os anos de 2009 e 2012 nos estados de Amazonas, Acre, Rondônia, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul e Paraná — Estados da região de fronteira com países produtores — e nas cidades de Brasília (DF) e São Paulo (SP), sendo constatado que em mais da metade das amostras analisadas não havia adulterantes em sua composição. Rodrigues et al. (2013) analisaram amostras apreendidas pela PFB no Estado de Minas Gerais e encontraram adulterantes em 22% das amostras. A observação de que a frequência de adulterantes nas amostras examinadas neste estudo foi superior às frequências relatadas nos estudos de

Maldaner et al. (2015a), Botelho et al. (2014) e Rodrigues et al. (2013) pode ser explicada pelo fato de as amostras examinadas nos estudos mencionados terem sido provenientes de apreensões da PFB, que envolve apreensões de amostras ligadas ao tráfico internacional, enquanto as amostras avaliadas no presente estudo foram provenientes de apreensões da Polícia Civil, que por sua vez envolve apreensões ligadas ao mercado local, situado em nível da cadeia de distribuição mais próximo do consumidor final. A adição de adulterantes pode ocorrer tanto em níveis mais próximos ao da produção como em estágios avançados da cadeia de distribuição (BROSÉUS; GENTILE; ESSEIVA, 2016).

A fenacetina foi o principal adulterante detectado nas amostras examinadas. Este resultado é convergente com outros estudos no Brasil e no exterior. Botelho et al. (2014) e Maldaner et al. (2015b) encontraram a fenacetina como principal adulterante presente em amostras apreendidas em diferentes Estados do Brasil. Estudos de amostras de cocaína na França, Holanda e Luxemburgo também indicaram a fenacetina como principal adulterante (BRUNT et al., 2009; EVRARD; LEGLEYE; CADET-TAÏROU, 2010; SCHNEIDER; MEYS, 2011). Na dinâmica do tráfico internacional, tem-se observado que a fenacetina é frequentemente encontrada em amostras apreendidas em regiões próximas às fronteiras com Bolívia e Peru (ZACCA et al., 2014). Além disso, estudos têm demonstrado que a fenacetina é mais prevalente em amostras de cocaína na forma de base (MALDANER et al., 2015a; MALDANER et al., 2015b; MARCELO et al., 2015, 2016).

A fenacetina é uma substância de propriedade analgésica banida em muitos países devido aos efeitos nefrotóxicos e associação com câncer de bexiga e de rins (COLE et al., 2011). Outras manifestações tóxicas da fenacetina incluem metahemoglobinemia e anemia hemolítica (COLE et al., 2010; HUNTER et al., 2011). Brunt et al. (2009) mostraram associação entre o uso de cocaína adulterada com fenacetina e o aparecimento de efeitos tóxicos cardíacos ($p < 0,01$) e alucinatórios ($p < 0,05$). Não se conhece o motivo pelo qual a fenacetina é usada como adulterante em amostras de cocaína, uma vez que a fenacetina não mimetiza nem potencializa os efeitos da cocaína e é potencialmente dispendiosa (HUNTER et al., 2011).

A cafeína foi o segundo adulterante mais prevalente nas amostras estudadas. Observou-se que a cafeína foi mais encontrada nas amostras em pó (28%) que nas amostras de crack (8%). Outros trabalhos indicaram a presença de cafeína tanto em amostras na forma de cloridrato (que é usualmente encontrada como pó de cor branca) como em amostras na forma de base, incluindo o crack (FUKUSHIMA et al., 2014; MALDANER et al., 2015c; MARCELO et al., 2016). Floriani et al. (2014) pesquisaram amostras apreendidas no Estado

do Paraná, Brasil, e observaram que a cafeína foi o adulterante mais frequente. Magalhães et al. (2013) avaliaram trinta e uma amostras apreendidas pela PCMG, e encontraram a cafeína como o adulterante mais comum, presente em 76% das amostras. A divergência de resultados entre o estudo de Magalhães et al. (2013) e o presente estudo, ambos realizados no mesmo Estado do Brasil, pode se justificar, em parte, pelo fato de o estudo de Magalhães et al. (2013) não ter incluindo a fenacetina no conjunto de adulterantes pesquisados e também pelo número de amostras examinadas relativamente pequeno (n= 21). Em países da Europa, a cafeína também foi encontrada como adulterante. Brancaccio et al. (2013) encontraram esta substância em 50% das amostras pesquisadas na Itália. Evrard, Legleye e Cadet-Taïrou (2010) encontram a cafeína como o segundo adulterante mais frequente (17%) em amostras analisadas na França, atrás apenas da fenacetina (54%).

A cafeína é uma das substâncias psicoestimulantes mais consumida em todo mundo. Acredita-se que a cafeína seja adicionada à cocaína para mimetizar os efeitos estimulantes centrais da cocaína. Muitos dos efeitos da cafeína no sistema nervoso central são atribuídos ao antagonismo competitivo dos receptores adenosina (O`BRIEN, 2011). Prieto et al. (2016), em estudos em animais, mostraram a capacidade de a cafeína atuar como potencializadora das propriedades de recompensa da cocaína quando co-administradas. Os resultados do estudo supracitado sugerem que a cafeína possa atuar como um inicializador das vias de recompensa associadas à cocaína, desta forma a combinação de cocaína e cafeína poderia elevar o potencial de abuso da cocaína. Galvalisi et al. (2017) avaliaram os efeitos da exposição pela via inalatória à cafeína e verificaram um significativo aumento da concentração de dopamina no núcleo accumbens. Este achado é relevante no tocante à exposição à cocaína na forma inalatória, como o crack, pois demonstra o potencial de a cafeína reforçar o efeito estimulante da cocaína, bem como de favorecer o abuso de psicoestimulantes combinados à cafeína.

Anestésicos locais são amplamente mencionados como adulterantes de amostras de cocaína de rua (COLE et al., 2011; SARAGHI; HERSH, 2014). No presente estudo, benzocaína, lidocaína e procaína foram detectados nas amostras examinadas O anestésico local mais frequente foi a lidocaína, sendo detectada tanto em amostras de pó como em amostras de crack, com notável predomínio de aparecimento em amostras de pó (33%) em relação às amostras de crack (2%). Estudo de Maldaner et al. (2015b), que analisou amostras de cocaína apreendidas em cinco estados do Brasil, encontrou lidocaína em 37% de amostras de cloridrato de cocaína — que em geral são apreendidas com o aspecto físico de pó branco — e em apenas 2% das amostras de cocaína na forma de base (que incluem o crack). Estudos anteriores no Brasil e no exterior indicaram a lidocaína como o principal anestésico local

usado como adulterante, e benzocaína e procaína como adulterantes menos frequentes (BROSÉUS et al., 2015; FUKUSHIMA et al., 2014; MAGALHÃES et al., 2013; SCHNEIDER; MEYS, 2011).

A ação anestésica da benzocaína, lidocaína e procaína está associada ao bloqueio dos canais de sódio das membranas celulares. Como a cocaína também apresenta propriedade anestésica local pelo bloqueio dos canais de sódio, acredita-se que anestésicos locais sejam empregados como adulterantes da cocaína para fornecer a impressão de melhor qualidade da droga (COLE et al., 2011). Os riscos da presença de anestésicos locais como adulterantes da cocaína estão relacionados aos efeitos cardiovasculares. Os efeitos cardiovasculares dos anestésicos locais decorrem principalmente de depressão miocárdica e vasodilatação (RANG et al., 2004). Barbera et al. (2013) apresentaram estudo de caso no qual um indivíduo fez uso de lidocaína vendida como cocaína e veio a óbito devido aos efeitos cardiovasculares promovidos pela lidocaína. Casos de metahemoglobinemia associada ao uso de cocaína adulterada com benzocaína também estão descritos na literatura (CHAKLADAR et al, 2010; HUNTER et al., 2011). A benzocaína possui um metabólito derivado N- hidroxí com grupo anilina em sua estrutura que possui propriedade oxidante (BITTMANN; KRÜGER, 2011).

Levamisol foi encontrado principalmente em amostras apreendidas como pó (30%). Por outro lado, foi encontrado em apenas uma das amostras apreendidas como crack. Este achado é coerente com estudos anteriores nos quais o levamisol foi encontrado apenas em amostras de cocaína na forma de cloridrato (em geral apresentam aspecto físico de pó branco) (MALDANER et al., 2015a; MARCELO et al., 2016). A identificação do levamisol em uma amostra apreendida como crack pode ser atribuída à contaminação cruzada por contato com outras amostras em período entre a produção e apreensão. Lapachinske et al. (2015) analisaram cinquenta e quatro amostras de cocaína apreendidas no aeroporto internacional de São Paulo, Brasil, e o levamisol foi encontrado em mais da metade das amostras (55,6%). Esta substância também foi encontrada como adulterante em estudos na Europa (EVRARD; LEGLEYE; CADET-TAÏROU, 2010; SCHNEIDER; MEYS, 2011). Na dinâmica do tráfico internacional, tem-se observado que o levamisol é frequentemente encontrado em amostras apreendidas em regiões próximas à fronteira com a Colômbia (ZACCA et al., 2014).

O Levamisol é um imidazotiazol com propriedades imunomoduladoras e anti-helmínticas (LEE; LADIZINSKI; FEDERMAN, 2012; RAYMON; ISENSCHMID, 2009). Nos Estados Unidos foi empregado no tratamento de artrite reumatoide, doença de Crohn, síndrome nefrótica e de câncer, sendo retirado do mercado para uso em humanos em 2000 devido a ocorrência de efeitos adversos como agranulocitose e vasculite (LAWRENCE et al.,

2014; ROBERTS; CHÉVEZ-BARRIOS, 2015). Atualmente, nos Estados Unidos é empregado como agente antiparasitário em medicina veterinária. Fora dos Estados Unidos, é empregado no tratamento de síndrome nefrótica (LEE; LADIZINSKI; FEDERMAN, 2012). No Brasil, além do uso em medicina veterinária, é empregado como anti-helmintíco para humanos e no tratamento de síndrome nefrótica (BRASIL, 2012; JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA®, [201-]).

Acredita-se que o levamisol é adicionado à cocaína para potencializar ou mimetizar seu efeito. Raymon e Insenschmid (2009) propuseram que o levamisol pode atuar de duas formas distintas: pela elevação da atividade simpática através da ação em receptores nicotínicos, sendo que este mecanismo seria potencializado na presença de cocaína devido ao bloqueio da recaptação de catecolaminas promovido pela cocaína; e centralmente, pela ativação de receptores nicotínicos que aumentaria a atividade glutamatérgica sobre os neurônios dopaminérgicos e, conseqüentemente, o efeito da cocaína. Outra alegação para o uso desta substância como adulterante da cocaína, é que o levamisol é metabolizado formando o aminorex. O aminorex apresenta efeitos estimulantes e simpatomiméticos similares ao da cocaína (CHANG; OSTERLOH; THOMAS; 2010). O aminorex é classificado como uma substância do tipo anfetamínica por ser quimicamente relacionada e por suprimir o apetite de forma similar às anfetaminas, sendo também capaz de afetar os transportadores de noradrenalina, serotonina e dopamina de forma semelhante às anfetaminas (HOFMAIER et al., 2014).

As complicações associadas ao uso de cocaína adulterada com levamisol incluem efeitos dermatológicos e hematológicos. As manifestações clínicas incluem neutropenia, agranulocitose, vasculite e necrose da pele (LEE; LADIZINSKI; FEDERMAN, 2012; ROBERTS; CHÉVEZ-BARRIOS, 2015). A neutropenia é decorrente da produção de anticorpos contra os neutrófilos; a vasculite é resultante da deposição de anticorpos ou secundária à indução de anticorpos anti-fosfolípidos que podem levar hipercoagulabilidade e resultar em trombose e necrose tecidual (LAWRENCE et al, 2014). As lesões cutâneas manifestam-se principalmente nas orelhas, nariz, bochechas, braços, nádegas e pernas (BUCHANAN; LAVONAS, 2012; CHING; SMITH, 2012; LAWRENCE et al., 2014). A figura 3.5 exibe paciente que fez uso de cocaína adulterada com levamisol e desenvolveu lesão necrótica no nariz com conseqüente amputação (ARORA et al., 2012).

Figura 3.5- Necrose na região nasal com consequente amputação.



Fonte: ARORA et al., 2012.

O teor de cocaína nas amostras estudadas variou dentro de um intervalo amplo (0-93%). Este resultado é convergente aos dados de outros estudos que demonstraram grande heterogeneidade em relação ao teor de cocaína em amostras apreendidas (LAPACHINSKE et al., 2015; MARCELO et al., 2016; RODRIGUES et al., 2013). As amostras de maior pureza no presente estudo apresentaram maior teor de cocaína que amostras de maior pureza de outros estudos realizados no estado de Minas Gerais. Rodrigues et al. (2013) encontraram amostras de maior pureza com teor de 73,6%, enquanto Magalhães et al. (2013) encontraram amostras de maior pureza com teor de 75,3%. Botelho et al. (2014) encontraram nos Estados do Acre, Distrito Federal e São Paulo amostras com teor mínimo de cocaína superior a 47%. O teor mais elevado de cocaína nas amostras analisadas por Botelho et al. (2014) pode ser explicado pelo fato de o estudo ter sido realizado com amostras apreendidas pela PFB, apreensões estas que em geral incluem amostras inseridas em um contexto de tráfico internacional, enquanto as amostras analisadas no presente trabalho foram provenientes de apreensões da PCMG no município de Diamantina, apreensões que envolvem amostras em nível de distribuição mais próximo do usuário.

No presente estudo, o conjunto de amostras apreendidas como crack apresentou teor médio de cocaína superior ao conjunto de amostras apreendidas como pó. Este resultado é coerente com os estudos de Maldaner et al. (2015b) e Fukushima et al. (2014) que encontraram amostras de crack com teor de cocaína relativamente elevado, com médias

respectivamente de 68,3% e 71,3%. Adicionalmente, Maldaner et al. (2015b) encontraram amostras de cocaína na forma de base (incluindo o crack) com maior pureza média que amostras de cocaína na forma de cloridrato (que em geral possuem aspecto físico de pó branco). O teor de cocaína relativamente elevado nas amostras de crack pode se constituir em um fator que favoreça a dependência por parte dos usuários. O uso da cocaína pela via inalatória acarreta em início de efeito mais rápido e de menor duração em comparação ao uso pela aspiração nasal, isso leva o usuário de crack a experimentar o uso com uma frequência maior, de forma a favorecer a dependência em relação à droga (CARRERA; MEIJLER; JANDA, 2004; ZIMMERMAN, 2012). Outro aspecto relevante em relação ao impacto do uso do crack na saúde dos usuários é o fato de o produto de pirólise da cocaína, o éster metilanhidroecgonina (EMA), possuir neurotoxicidade superior à da cocaína e também possuir efeito neurotóxico aditivo quando combinado com a cocaína (GARCIA et al., 2012).

Diferentes aspectos podem influenciar a composição das amostras de cocaína apreendidas, tanto em relação ao teor de cocaína como em relação aos adulterantes presentes. A localização geográfica e o nível da rede de distribuição no qual ocorreu a apreensão; a eficiência das políticas públicas voltadas para a contenção da entrada de cocaína pelas fronteiras e também a eficiência das ações voltadas para a redução de cultivo clandestino de coca nos países produtores são aspectos relevantes. O espaço temporal das apreensões também é um fator importante. O tráfico de drogas é uma atividade dinâmica na qual se busca otimizar os ganhos e, desta forma, de acordo com a disponibilidade e custo de determinados produtos químicos empregados em alguma etapa do preparo da droga, pode-se ter uma tendência de uso determinadas substâncias como adulterantes ou diluentes em detrimento de outras. Muitos dos adulterantes podem ocasionar o aparecimento de reações inesperadas. Embora a toxicidade de muitos adulterantes seja conhecida, a combinação com outras substâncias bem como o uso por outras vias de administração podem favorecer o aparecimento de complicações de saúde adicionais ou inesperadas. Portanto, a vigilância em relação à composição de amostras de drogas de rua deve ser uma atividade contínua, de tal maneira a fornecer elementos que possam subsidiar ações de repressão pelos órgãos de controle e também a atuação de profissionais de saúde no atendimento aos pacientes usuários de drogas ilícitas.

5 Conclusão

As amostras de cocaína apreendidas no município de Diamantina, Minas Gerais, possuíam elevada frequência de presença de adulterantes. A fenacetina foi o principal adulterante encontrado. A cocaína na forma de pó apresentou característica mais heterogênea de adulteração, sendo encontrados, além da fenacetina, outros compostos como benzocaína, cafeína, lidocaína, levamisol e procaína. Por outro lado, as amostras apreendidas como crack apresentaram notório predomínio da fenacetina como adulterante. O teor de cocaína nas amostras estudadas apresentou variação dentro de um amplo intervalo, sendo constatado que o conjunto de amostras apreendidas como crack possuía teor mais elevado de cocaína em relação ao conjunto de amostras apreendidas como pó.

REFERÊNCIAS

- ABDALLA, R. R. et al. Prevalence of Cocaine Use in Brazil: Data from the II Brazilian National Alcohol and Drugs Survey (BNADS). **Addictive Behaviors**, v. 39, p.297-301,2014.
- ARORA; N. P. et al. J. Levamisole-induced leukocytoclastic vasculitis and neutropenia in a patient with cocaine use: An extensive case with necrosis of skin, soft tissue, and cartilage. **Addiction Science & Clinical Practice**, v.7, p.1-10, 2012. Disponível em:<<http://www.ascpjournal.org/content/7/1/19>>. Acesso em: 24 mar. 2017.
- BARBERA, N. et al. The pathogenetic role of adulterants in 5 cases of drug addicts with a fatal outcome. **Forensic Science International**, v. 227, p. 74-76, 2013.
- BITTMANN, S.; KRÜGER, C. Benzocaine-induced methaemoglobinaemia: a case study. **British journal of nursing**, v. 20, p. 168-170, 2011.
- BOGHDADI, M. S.; HENNING, R. J. Cocaine: Pathophysiology and clinical toxicology. **HEART & LUNG**, v.26, n.6, p. 466-483, 1997.
- BOTELHO, E. D. et al . Chemical profiling of Cocaine Seized by Brazilian Federal Police in 2009-2012: Major Components. **THE JOURNAL OF BRAZILIAN CHEMICAL SOCIETY**, v. 25, n. 4, p. 611-618, 2014.
- BRANCACCIO, A. et al. Development and validation of a diode array high performance liquid chromatography method to determine seized street cocaine sample purity. **Analytical Methods**, v. 5, p. 2584 – 2590, 2013.
- BRASIL. Portaria nº 459, de 21 de maio de 2012. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Síndrome Nefrótica Primária em Crianças e Adolescentes. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 22 de mai. 2012. Seção 1, p.102-107.
- BROSÉUS, J. et al. Qualitative, quantitative and temporal study of cutting agents for cocaine and heroin over 9 years. **Forensic Science International**, v. 257, p. 307-313, 2015.
- BROSÉUS, J.; GENTILE, N.; ESSEIVA, P. The Cutting of Cocaine and Heroin: A critical review. **Forensic Science International**, v. 262, p. 73-83, 2016.
- BRUNT, T. M. et al . An analysis of cocaine powder in the Netherlands: content and health hazards due adulterants. **Addiction**, v. 104, p. 798-805, 2009.
- BUCHANAN, J. A.; LAVONAS, E. J. Agranulocytosis and other consequences due to use of illicit cocaine contaminated with levamisole. **Current opinion in hematology**, v.19, p.27-31,2012.
- CARRERA, M. R. A.; MEIJLER, M.M.; JANDA, K. D. Cocaine pharmacology and current pharmacotherapies for its abuse. **Biorganic & Medicinal Chemistry**, v.12, p.5019-5030, 2004.

CHAKLADAR, A.; et al. White powder, blue patient: Methaemoglobinaemia associated with benzocaine-adulterated Cocaine. **Resuscitation**, v.81, n.1, p. 138-139,2010.

CHANG, A.; OSTERLOH,J.; THOMAS, J. Levamisole: A Dangerous New Cocaine Adulterant. **Clinical pharmacology and therapeutics**, v.88, p. 408-411, 2010.

CHING; J. A.; SMITH, D. J. Levamisole-Induced Necrosis of Skin, Soft Tissue, and Bone: Case Report and Review of Literature. **Journal of Burn Care & Research**, v.33, n.1, p. e1-e5, 2012.

COLE, C. et al. A Guide to Adulterants, Bulking agents and other Contaminants found in illicit drugs. Liverpool, 2010. Disponível em: < <http://www.cph.org.uk/wp-content/uploads/2012/08/cut-a-guide-to-the-adulterants-bulking-agents-and-other-contaminants-found-in-illicit-drugs.pdf> >. Acesso em: 21 out. 2016.

COLE, C. et al. Adulterants in illicit Drugs: a review of empirical evidence.. **Drug Testing and Analysis**, v.3, n.2, p. 89-96 2011.

EVARD, I; LEGLEYE, S; CADET-TAÏROU, A. Composition, purity and perceived quality of street cocaine in France. **International Journal of Drug Policy**, v. 21, p. 399-406, 2010.

FLORIANI, G. et al. Development and validation of an HPLC-DAD method for simultaneous determination of cocaine, benzoic acid, benzoylecgonine and the main adulterants found in products based on cocaine. **Forensic Science International**, v. 235, p. 32-39, 2014.

FUKUSHIMA, A. R. et al. Purity and adulterant analysis of crack seizures in Brazil. **Forensic Science International**, v. 243, p. 95-98, 2014.

GALVALISI, M. et al. Caffeine Induces a Stimulant Effect and Increases Dopamine Release in the Nucleus Accumbens Shell Through the Pulmonary Inhalation Route of Administration in Rats. **Neurotoxicity research**, v.31, p. 90-98, 2017.

GARCIA, R. C. T. et al. Neurotoxicity of Anhydroecgonine Methyl Ester, a Crack Cocaine Pyrolysis Product. **TOXICOLOGICAL SCIENCES**, v.128, p.223-234,2012.

HOFMAIER, T. et al. Aminorex, a metabolite of the cocaine adulterant levamisole, exerts amphetamine like actions at monoamine transporters. **Neurochemistry International**, v.73, p.32-41, 2014.

HUNTER, L. et al. Methaemoglobinaemia associated with the use of cocaine and volatile nitrites as recreational drugs: a review. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v.72, n.1 p. 18-26, 2011.

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA[®]. **Ascaridil[®]** (levamisol). [Bula]. São José dos Campos, [201-]. Disponível em: < http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=7855862013&pIdAnexo=1791235 >. Acesso em : 24 jul. 2017

LAPACHINSKE, S. F. et al. Analysis of cocaine and its adulterants in drugs for international trafficking seized by Brazilian Federal Police. **Forensic Science International**, v. 247, p. 48 - 53, 2015.

LAWRENCE, L. A. et al. Levamisole-adulterated cocaine induced skin necrosis of nose, ears, and extremities: Case report. **Allergy & Rhinology (Providence)**, v.5, p.132-136,2014.

LEE; K. C.; LADIZINKI, B.; FEDERMAN, D. G. Complications Associated With Use of Levamisole-Contaminated Cocaine: An Emerging Public Health Challenge. **MAYO CLINIC**, v.87, n.6, p. 581-586, 2012.

MAGALHÃES, E. J. et al. Evaluation of the composition of street cocaine seized in two regions of Brazil. **Science and Justice**, v. 53, p. 425-432, 2013.

MALDANER, A. O; BOTELHO, E. D. PERFIL QUÍMICO DE DROGAS DE ABUSO: O EXEMPLO DA COCAÍNA. In: BRUNI, A. T.; VELHO; J. A.; OLIVEIRA, M. F (Org.). **Fundamentos de QUÍMICA FORENSE: Uma análise prática da química que soluciona crimes**. Campinas: Millenium, 2012. p.34-54.

MALDANER, A. O. et al. Brazilian Federal District Cocaine Chemical Profiling - Mass Balance Approach and New Adulterant Routinely Quantified (Aminopyrine). **THE JOURNAL OF BRAZILIAN CHEMICAL SOCIETY**, v.26, n.6, p. 1227-1231, 2015a.

MALDANER, A. O. et al. Chemical Profiling of Street Cocaine from Different Brazilian Regions. **THE JOURNAL OF BRAZILIAN CHEMICAL SOCIETY**, v.00, n.00, p.1-8, 2015b.

MALDANER, A. O. et al. Chemical Profiling of Street Cocaine from Different Brazilian Regions. **THE JOURNAL OF BRAZILIAN CHEMICAL SOCIETY**, v.00, n.00, S1-S26, 2015c.

MARCELO, M. C. A. et al. Profiling cocaine by ATR–FTIR. **Forensic Science International**, v. 246, p. 65-71, 2015.

MARCELO, M. C. A. et al. Determination of cocaine and its main adulterants in seized drugs from Rio Grande do Sul, Brazil, by a Doehlert optimized LC-DAD method. **Analytical Methods**, v. 8, p. 5212-5217, 2016.

O`BRIEN, C. P. Drug Addiction. In: BRUNTON, L. (Ed.). **Goodman & Gilman`s The Pharmacological Basis of THERAPEUTICS**. 12th ed. New York: McGraw-Hill, 2011. p.649-668.

PASSAGLI, M; CARVALHO, P. D. Drogas Estimulantes do Sistema Nervoso Central. In: PASSAGLI, M. **Toxicologia Forense: Teoria e Prática**. 4. ed. Campinas: Millenium, 2013. p.158-191.

PRIETO, J. P. et al. Caffeine, a common active adulterant of cocaine, enhances the reinforcing effect of cocaine and its motivational value. **Psychopharmacology (Berl)**, v. 233, p. 2879-2889, 2016.

RANG, H. P. et al. Anestésicos locais. In: _____. **FARMACOLOGIA**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. p.696-702.

RAYMON, L. P.; ISENSCHMID, D. S. The Possible Role of Levamisole in Illicit Cocaine Preparations. **Journal of Analytical toxicology**, v.33, p.620-622, 2009.

ROBERTS, J. A.; CHÉVEZ-BARRIOS, P. Levamisole-Induced Vasculitis: A Characteristic Cutaneous Vasculitis Associated With Levamisole-Adulterated Cocaine. **Archives of pathology & laboratory medicine**, v.139, p. 1058-1061, 2015.

RODRIGUES, N. V. S. et al. Analysis of Seized Cocaine Samples by using Chemometric Methods and FTIR Spectroscopy. **THE JOURNAL OF BRAZILIAN CHEMICAL SOCIETY**, v.24, p. 507-517,2013.

SARAGHI, M.; HERSH, E. V. Potential diversion of local anesthetics from dental offices for use as cocaine adulterants. **Journal of the American Dental Association**, v.145, p. 256-259, 2014.

SCHNEIDER, S.; MEYES, F. Analysis of illicit cocaine and heroin samples in Luxembourg from 2005-2010. **Forensic Science International**, v. 212, p. 242-246, 2011.

SECRETARIA NACIONAL DE SEGURANÇA PÚBLICA (BRASIL). **PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO — PERÍCIA CRIMINAL**. Brasília, 2013.

SOUZA, M. R. de; FILHO, A. A. Cocaína E Crack. In: FILHO, A. A.; CAMPOLINA; D.; DIAS, M. B. **TOXICOLOGIA NA PRÁTICA CLÍNICA**. Belo Horizonte: Folium, 2001. p.139-145.

UNITED NATIONS OFFICE ON DRUGS AND CRIME. **World Drug Report 2013**. Viena, 2013. Disponível em: < <http://www.unodc.org/wdr2013/> >. Acesso em: 12 set. 2014.

_____. **World Drug Report 2014**. Viena, 2014. Disponível em: < <http://www.unodc.org/wdr2014/> >. Acesso em: 13 set. 2014.

_____. **World Drug Report 2016**. Viena, 2014. Disponível em: < http://www.unodc.org/doc/wdr2016/WORLD_DRUG_REPORT_2016_web.pdf >. Acesso em: 11 set. 2016.

VROEGOP M. P. et al. The emergency care of cocaine intoxications.. **The Journal of Medicine**, v.67, n.4, p. 122-126, 2009.

WHITE, S. M.; LAMBE, C. J. T. The pathophysiology of cocaine abuse. **Journal of Clinical Forensic Medicine**, v. 10, p.27-39, 2003.

ZACCA, J. J. et al . Brazilian Federal Police drug chemical profiling — The PeQui Project. **SCIENCE AND JUSTICE**, v. 54, n.4, p. 300-306, 2014.

ZIMMERMAN, J. L. Cocaine Intoxication. **Critical Care Clinics**, v. 28, p.517-526, 2012.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Perspectivas

As informações obtidas neste trabalho poderão fornecer aos órgãos de controle e de saúde pública elementos de auxílio às atividades de repressão e também para tomadas de decisão e de diagnóstico por parte dos profissionais de saúde que lidam com atendimento aos usuários de drogas. Além disso, os achados deste trabalho poderão contribuir para futuras ações de educação e conscientização em relação aos riscos associados ao uso de drogas.

Devido ao dinamismo das questões associadas ao tráfico de drogas, é relevante a vigilância contínua em relação às características das drogas vendidas nas ruas para a identificação de novos adulterantes que possam agravar os danos decorrentes do uso de drogas. Portanto, no futuro, estudo semelhante poderá ser desenvolvido para fins de vigilância, e, ao mesmo tempo, é desejável que possa haver um refinamento da metodologia empregada para que seja possível quantificar, além da cocaína, também os adulterantes presentes nas amostras.