



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA

GUSTAVO DE OLIVEIRA GOMES

PRINCIPAIS ADULTERANTES ENCONTRADOS EM AMOSTRAS DE COCAÍNA
APREENDIDAS NO BRASIL: UMA REVISÃO DE LITERATURA

FORTALEZA

2022

GUSTAVO DE OLIVEIRA GOMES

**PRINCIPAIS ADULTERANTES ENCONTRADOS EM AMOSTRAS DE COCAÍNA
APREENDIDAS NO BRASIL: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia da Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do Título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Ramon Róseo Paula Pessoa Bezerra de Menezes

FORTALEZA

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos
pelo(a) autor(a)

G614p Gomes, Gustavo. Principais adulterantes encontrados em
amostras de cocaína apreendidas no Brasil: uma revisão de literatura /
Gustavo Gomes. – 2022. 57 f. : il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade
Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Curso
de Enfermagem, Fortaleza, 2022.

Orientação: Prof. Dr. Ramon Róseo Paula Pessoa Bezerra de
Menezes.

1. Drogas ilícitas. 2. Cocaína. 3. Coca. 4. Estimulantes do Sistema
Nervoso Central. 5. Toxicologia Forense. I. Título.

CDD 610.73

GUSTAVO DE OLIVEIRA GOMES

**PRINCIPAIS ADULTERANTES ENCONTRADOS EM AMOSTRAS DE
COCAÍNA APREENDIDAS NO BRASIL: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Monografia apresentada ao
Curso de Farmácia da Faculdade de
Farmácia, Odontologia e Enfermagem da
Universidade Federal do Ceará, como
requisito parcial para obtenção do Título
de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Ramon
Róseo Paula Pessoa Bezerra de Menezes

Aprovada em: ___ / ___ / ____.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Ramon Róseo Paula Pessoa Bezerra de Menezes (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Me. Emanuel Paula Magalhães
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Farmacêutica Thayane Soares Lima
Perícia Forense do Estado do Ceará

AGRADECIMENTOS

A Deus, provedor da minha existência, pela sua bondade e compaixão em todos os momentos da minha vida.

Aos meus pais, Almir Alves Gomes e Maria Eridan de Oliveira, por todo incentivo, compreensão e amor incondicional.

Aos meus irmãos, Amanda Laís Oliveira Gomes e Leandro de Oliveira Gomes, por todo carinho e fraternidade.

Pela minha família, obrigado por serem meu porto seguro. Amo vocês!

Aos meus amigos de longa data, Ana Beatriz de Azevedo Lima, Daniel de Oliveira Silva, Évely Sampaio Lima e Rodrigo Lima Bandeira, pela amizade e companheirismo de sempre.

Aos meus amigos, Matheus de Souza Santos e João Felipe Pinheiro Rodrigues, pela ajuda e força nesta reta final da faculdade.

A meu amigo, Francisco Ildelano da Costa Silva (*in memoriam*), por sua integridade e exemplo de aluno.

A todos os amigos, que fizeram presentes nesta trajetória, minha gratidão pelos memoráveis momentos compartilhados.

A meu orientador, Prof. Dr. Prof. Dr. Ramon Róseo Paula Pessoa Bezerra de Menezes, conhecimento e experiência adquiridos no desenvolvimento deste trabalho.

Aos membros da banca examinadora, Emanuel Paula Magalhães e Thayane Soares Lima por aceitarem o convite e contribuir para este trabalho.

A Farmácia Escola, pela oportunidade de iniciar meu processo de formação acadêmica.

A empresa Fresenius Kabi, em especial às farmacêuticas, Aline Albuquerque Almeida e Maria Emília Pessoa Farias por ter concedido a oportunidade de iniciar minha vida profissional.

A empresa Diagnósticos da América, em especial aos farmacêuticos Emanuel Anísio Almeida de Sousa, José Arlécio de Sousa Marinho, Liebe Nogueira Oliveira e Maria Salete de Sousa por todo aprendizado.

A todos os professores e profissionais que participaram, direta e indiretamente, do meu desenvolvimento pessoal e profissional.

A Universidade Federal do Ceará, por me conceder a oportunidade estudar em uma instituição pública e gratuita.

À todas as pessoas que contribuíram na minha trajetória, minha profunda gratidão.

“Mesmo que a vida pareça ruim, há sempre algo que se pode fazer e obter sucesso. Enquanto há vida, há esperança.”

(Stephen Hawking).

RESUMO

A cocaína (metilbenzoilecgonina) é o principal alcaloide da *Erythroxylum coca*. É uma das substâncias psicoativas mais consumidas no mundo e seu consumo está altamente associado a distúrbios médicos e psiquiátricos, levando a uma variedade de problemas de saúde, familiares e sociais. Embora a cocaína em si cause consequências, a presença de adulterantes nos produtos comercializados também é uma problemática. Tais substâncias são usadas para imitar ou mesmo aumentar os efeitos da cocaína. O objetivo desse trabalho foi elencar os principais adulterantes encontrados em amostras de cocaína em amostras apreendidas no Brasil, bem como discutir os riscos que podem representar para os usuários através de uma revisão de literatura. Utilizou-se a combinação das palavras-chave (“Cocaína”, “Adulterantes”, “Brasil” e “Cromatografia gasosa”) em pesquisas nas bases de dados do Google Acadêmico, ScienceDirect, Scopus e Web of Science. Foram selecionados 15 artigos, nos quais foram identificadas 33 substâncias adulterantes. Dentre eles, a cafeína (13,67%) foi o adulterante mais citado nos estudos, seguido pela fenacetina e lidocaína (ambos 10,5%), levamisol (9,5%), benzocaína (6,3%) e aminopirina (5,3%). Assim como existem diferentes classes farmacológicas de adulterantes, existem diferentes razões para sua adição à cocaína. Eles são usados estrategicamente com o objetivo principal de mimetizar ou potencializar a ação de um fármaco, tornando a entrega do fármaco mais eficaz e ainda possuindo propriedades físicas semelhantes em relação ao fármaco. As propriedades farmacológicas e as razões para o uso de adulterantes na cocaína variam amplamente. Dentre eles, destacam-se os anestésicos locais, analgésicos e antipiréticos, estimulantes, anti-helmínticos, anti-histamínicos e antiarrítmicos, principalmente potencializando ou imitando os efeitos da cocaína. As consequências da mistura de cocaína com adulterantes podem representar uma série de riscos à saúde dos usuários. Principalmente devido ao efeito combinado da cocaína e dos adulterantes quando usados em combinação o que aumenta o espectro dos efeitos tóxicos.

Palavras-chave: Drogas ilícitas. Cocaína. Coca. Estimulantes do Sistema Nervoso Central. Toxicologia Forense.

ABSTRACT

Cocaine (methylbenzoilecgonine) is the main alkaloid of *Erythroxylum coca*. It is one of the most widely consumed psychoactive substances in the world and its consumption is highly associated with medical and psychiatric disorders, leading to a variety of health, family, and social problems. While cocaine itself causes consequences, the presence of adulterants in marketed products is also a problem. Such substances are used to imitate or even enhance the effects of cocaine. The objective of this work was to list the main adulterants found in cocaine samples seized in Brazil, as well as to discuss the risks that they can represent to the users through a literature review. It was used the combination of keywords ("Cocaine", "Adulterants", "Brazil" and "Gas Chromatography") in searches in Google Academic, ScienceDirect, Scopus and Web of Science databases. Fifteen articles were selected, in which 33 adulterant substances were identified. Among them, caffeine (13.67%) was the most cited adulterant in the studies, followed by phenacetin and lidocaine (both 10.5%), levamisole (9.5%), benzocaine (6.3%), and aminopyrin (5.3%). Just as there are different pharmacological classes of adulterants, there are different reasons for their addition to cocaine. They are used strategically with the main objective of mimicking or potentiating the action of a drug, making the delivery of the drug more effective and still possessing similar physical properties in relation to the drug. The pharmacological properties and reasons for the use of adulterants in cocaine vary widely. Among them are local anesthetics, analgesics and antipyretics, stimulants, antihelminthics, antihistamines, and antiarrhythmics, mainly potentiating or mimicking the effects of cocaine. The consequences of the mixture of cocaine with adulterants can represent a series of risks to the health of the users. Mainly due to the combined effect of cocaine and adulterants when used in combination which increases the spectrum of toxic effects.

Keywords: Illicit drugs. Cocaine. Coca. Central Nervous System stimulants. Forensic Toxicology.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Fotografia da planta <i>Erythroxylum coca</i>	17
Figura 10 - Esquema simplificado de um espectrômetro de massa	31
Figura 11 - Diagrama de seleção de publicações	34
Figura 12 - Porcentagem de adulterantes encontrados nas publicações	40
Figura 13 - Adulterantes mais comumente encontrados em amostras de cocaína	
Figura 2 - Estrutura química da cocaína	18
Figura 3 - Reações de hidrólise da cocaína	19
Figura 4 - Reação de formação do cloridrato de cocaína	19
Figura 5 - Gráfico de Pareto sobre apreensão de cocaína entre os estados brasileiros realizadas pela Polícia Federal em 2020	23
Figura 6 - Gráfico de coluna sobre apreensões de cocaína realizadas pela Polícia Federal no Brasil entre 1995 e 2020	24
Figura 7 - Mapa do Brasil com gradiente de cores do mais claro (menor) ao mais escuro (maior) em apreensão de cocaína entre 1995 até 2020	25
Figura 8 - formas de apresentação da cocaína e alguns exemplos de produtos químicos tradicionalmente utilizados na extração, refino e interconversão	26
Figura 9 - Coluna capilar: (a) foto; (b) corte transversal	30
no Brasil	44
Quadro 1 – Algumas características físico-químicas da cocaína e cloridrato de cocaína	18
Quadro 2 - Quadro de classificação das técnicas analíticas conforme seu desempenho analítico	29
Quadro 3 – Informações sobre os estudos selecionados.....	36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Tabela com apreensão de cocaína entre os estados brasileiros realizadas entre 1995 até 2020 pela Polícia Federal	20
Tabela 2 – Ano de publicações	37
Tabela 3 – Estados analisados	37
Tabela 4 – Quantidade de adulterantes nas publicações.....	43

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABO	Ácido Bórico
AMI	Amido
AMP	Aminopiridna
AMPC	Adenosina monofosfato cíclico
ATE	Atenolol
BCS	Bicarbonato de Sódio
BEG	Benzoilecgonina
BEM	Benzocaína
BNADS	Inquérito Brasileiro de Álcool e Drogas
CAF	Cafeína
CAR	Carisoprodol
CCA	Carbonato de Cálcio
CET	Cloridrato de Cetamina
CG-EM	Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas
CIN	Cinamoilcocaína
CL-EM	Cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas
CLO	Clonazepam
COC	Cocaína
CRE	Creatina
DICOR	Diretoria de Investigação e Combate ao Crime Organizador
DIP	Dipirona
EM	Espectrometria de massa
FDP	Ftalato de dipentila
FDT	Fendimetrazina
FEN	Fenacetina
IBU	Ibuprofeno
IL	Interleucina
Kg	Quilogramas
LEV	Levamisona
LID	Lidocaína
m/z	Massa/carga
MAP	4-metilaminoantipirina

MET	Metotrimeprazina
Mg	Miligramas
MGN	Metilecgonidina
NOR	Norcocaína
OMS	Organização Mundial da Saúde
ORF	Orfenadrina
PAR	Paracetamol
PIR	Pirinamina
PRO	Procaína
SNC	Sistema nervoso central
SUL	Sulfonamida
SWGDRUG	Scientific Working Group for the Analysis of Seized Drugs
TAM	Tetramisol
TEO	Teofilina
TET	Tetracaína
Ton.	Toneladas
TRO	Tropococaína
UNODC	Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
$(C_2H_5)_2O$	Éter dietílico
$C_{17}H_{21}NO_4$	Cocaína
CH_3OH	Metanol
$CHCl_3$	Clorofórmio
H_2O	Água
$KMnO_4$	Permanganato de Potássio
α	Alfa
β	Beta

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	17
2. REFERENCIAL TEÓRICO.....	18
2.1 Cocaína.....	18
2.1.2 Propriedades físico-químicas da Cocaína.....	19
2.1.3 Toxicocinética da COC	22
2.1.4 Toxicodinâmica da Cocaína.....	22
2.1.5 Tráfico de cocaína	23
2.1.6 Extração e refino da cocaína	27
2.1.7 Adulterantes da cocaína.....	29
2.2.8 Identificação laboratorial de cocaína	30
2.2.9 Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas	31
3. OBJETIVOS.....	34
3.1 Objetivos gerais	34
3.2 Objetivos específicos	34
4. METODOLOGIA	35
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	36
5.1. Levantamento dos adulterantes	41
5.2 Propriedades farmacológicas e efeitos adversos do adulterantes	44
5.2.1 Cafeína.....	44
5.2.2 Fenacetina.	45
5.2.3 Lidocaína	46
5.2.4 Levamisol	46
5.2.5 Benzocaína	47
5.2.6 Aminopirina.....	47
5.3 Possíveis motivos de uso dos adulterantes	47
5.3.1 Cafeína.....	47
5.3.2 Fenacetina	48
5.3.3 Lidocaína	48

5.3.4 Levamisol	49
5.3.5 Benzocaína	49
5.3.6 Aminopirina	50
6. CONCLUSÃO	51
REFERÊNCIAS.....	52

1. INTRODUÇÃO

A cocaína (COC) (metilbenzoilecgonina) é o principal alcaloide da coca (*Erythroxylum coca*) (cerca de 20 - 90% do conteúdo total de alcaloides da folha), e tem sido usada e abusada pelos humanos como psicoestimulante. É uma das substâncias psicoativas mais consumidas no mundo e há muitos anos é reconhecida como um grande problema de saúde pública (DINIS-OLIVEIRA; OLIVEIRA, 2018).

O Brasil foi identificado pelo Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime (UNODC) como um dos países emergentes para o uso de drogas estimulantes. No Brasil, a segunda substância ilícita mais utilizada é a cocaína em pó (BASTOS, 2017; UNODC, 2021).

O consumo de COC está altamente associado a distúrbios médicos e psiquiátricos, levando a uma variedade de problemas de saúde, familiares e sociais. Os efeitos do seu uso são uma preocupação social e de saúde, pois é provavelmente a droga ilícita mais comumente associada à violência relacionada ao tráfico de drogas na América (ABDALLA, 2014). Usuários que usam COC frequentemente podem sentir algumas síndromes psiquiátricas como ansiedade, mania, depressão, pânico e transtornos de personalidade. A intoxicação pode desencadear delírios, crises convulsivas e isquemia no cérebro e no coração (FERREIRA, 2017).

Embora a COC em si cause consequências, o uso de adulterantes usados em sua produção também é uma problemática. Tais substâncias são usadas para imitar ou mesmo aumentar seus efeitos. Além disso, dada a importância para o conhecimento forense, essas substâncias são cada vez mais apreendidas. Tais apreensões, podem gerar dados importantes sobre sua produção e distribuição, além da técnica envolvida em sua fabricação com outras substâncias que possuem propriedades farmacológicas (CARVALHO, 2018).

Portanto, é de suma importância a identificação destes adulterantes e compreender quais são as consequências ao organismo do usuário quando adulterados na COC, de tal forma que elucide os efeitos toxicológicos e risco à saúde.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Cocaína

Droga é qualquer substância não produzida pelo organismo que atua em um ou mais sistemas, causando alterações no seu funcionamento (OMS, 1993). As drogas, ou substâncias psicoativas, são capazes de alterar o estado de consciência do indivíduo em uso. Historicamente, o uso de drogas é um fenômeno de cunho cultural, religioso, também utilizado de forma recreativa ou no enfrentamento de problemas pessoais. A depender do uso, o indivíduo pode sofrer consequências biológicas, psicológicas e sociais (MAURINA, 2012).

As origens do abuso de COC estão na grande civilização andina pré-colombiana, com mais de 4.500 anos. As plantas de coca crescem em arbustos ou árvores ao leste da cordilheira dos Andes e acima da bacia amazônica. São cultivadas em climas tropicais e em altitudes entre 450 metros e 1.800 metros. Muitas lendas o associam aos mistérios sagrados da fertilidade, vida e morte e práticas de cura (FERREIRA; MARTINI, 2001).

Por milhares de anos, as folhas da planta *Erythroxylum coca* tem sido usada na medicina popular na América do Sul, tanto como estimulante geral quanto para fins médicos mais peculiares. A COC foi o primeiro anestésico local eficaz, descoberto em 1884, por Karl Koller para anestesia ocular (HAAS, 1995).

O psicanalista Sigmund Freud (1856-1939), em 1884, publicou um livro denominado Uber Coca (em analogia à COC) em que defende o uso terapêutico, estimulante, afrodisíaco, anestésico local e indicador no tratamento da asma, doenças digestivas, histeria, neurastenia, sífilis e mal de altitude. Freud prescreveu o uso da droga por seus pacientes para tratar depressão e dependência de morfina (FERREIRA; MARTINI, 2001).

Em 1863, o químico Ângelo Mariani desenvolveu um uma mistura de folhas de coca e vinho, chamada Mariani. A bebida, que foi amplamente aceita na alta sociedade e apreciado pelo Papa Leão XIII, incluía a infusão de álcool em folhas de coca. Em 1886, John Stice Pemberton criou um refrigerante não alcoólico, na tentativa de concorrer com o vinho Mariani, chamado Coca-Cola no qual continha a COC na sua composição até 1906, uma vez que foi substituída por outro alcaloide estimulante do sistema nervoso central (SNC), a cafeína (CALIGIORNE; MARINHO, 2016).

Figura 1 – Fotografia da planta *Erythroxylum coca*



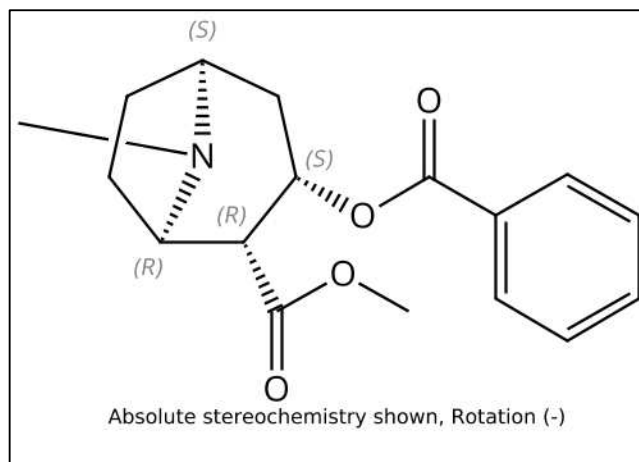
Fonte: SUDO (2020).

A COC também foi usada para tratamento da fome, fadiga e mal-estar, dores no estômago, náuseas e distúrbios gastrointestinal, inclusive diarreia. À medida que seus perigos se tornaram aparentes e alternativas se tornaram disponíveis, seu uso médico começou a declinar, especialmente na década de 1930, quando as anfetaminas começaram a substituí-lo para alguns tratamentos (GRINSPOON, 1981).

2.1.2 Propriedades físico-químicas da Cocaína

A COC é uma substância proveniente das folhas da planta *Erythroxylum coca*, nativa do México, Indonésia, Índias Ocidentais e América do Sul (GOLDSTEIN, 2009). Possui fórmula molecular $C_{17}H_{21}NO_4$ (Figura 2), pKa de 8,97 e quimicamente é determinada como uma Benzoilmetilecgonina com nomenclatura IUPAC de éster metílico do 8- Azabicyclo [3.2.1] octano- 2 - ácido carboxílico, 3- (benzoiloxi) -8 - metil-, éster metílico, (1R, 2R, 3S, 5S) - (9CI, ACI), com peso molecular 303,35 g/mol (CAS, 2022). Algumas características físico-químicas deste alcaloide e de seu principal sal, estão resumidamente descritas no Quadro 1.

Figura 2 - Estrutura química da cocaína



Fonte: CAS (2022).

Quadro 1 – Algumas características físico-químicas da cocaína e cloridrato de cocaína

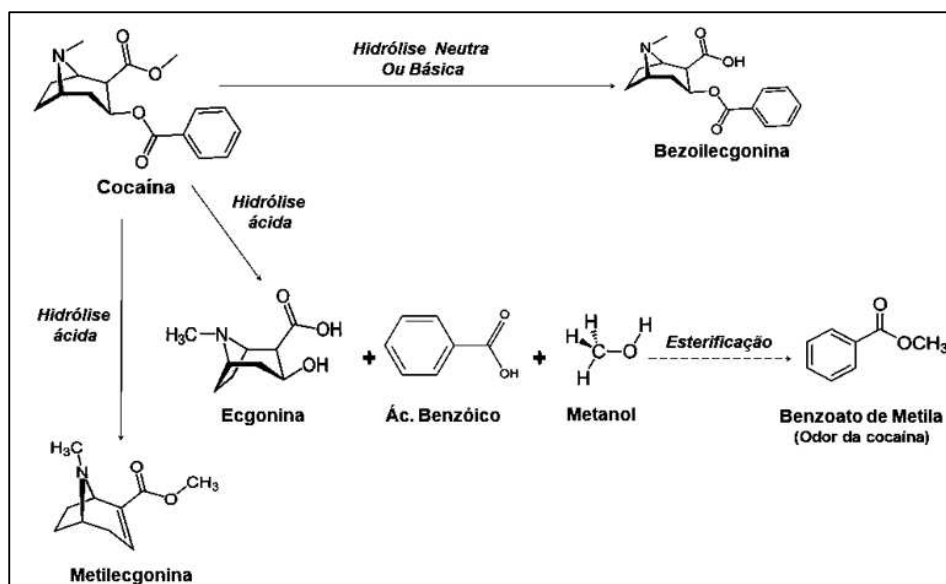
Substância	Fórmula molecular	Peso molecular (g/mol)	Ponto de fusão (°C)	Características de Solubilidade			
				H ₂ O	CH ₃ OH	(C ₂ H ₅) ₂ O	CHCl ₃
Cocaína	C ₁₇ H ₂₁ NO ₄	303,35	98	Insolúvel	Solúvel	Solúvel	Solúvel
Cloridrato de Cocaína	C ₁₇ H ₂₁ NO ₄ .HCl	339,81	290	Solúvel	Solúvel	Insolúvel	Solúvel

(H₂O: Água; CH₃OH: Metanol; (C₂H₅)₂O: Éter dietílico; CHCl₃: Clorofórmio).

Fonte: Adaptado de BOTELHO (2011).

Ambos os grupos funcionais éster são prontamente hidrolisados totalmente ou parcialmente na presença aquosa ou substâncias ácidas ou básicas. Reações de hidrólise da COC produzem os alcalóides benzoilecgonina, metilecgonina e ecgonina bem como o metanol, benzoato de metila e o ácido benzóico (Figura 3). Tais produtos são frequentes em amostras de COC. O cloridrato de COC é mais a forma mais estável da droga, tornando-o menos apto a reações de hidrólise.

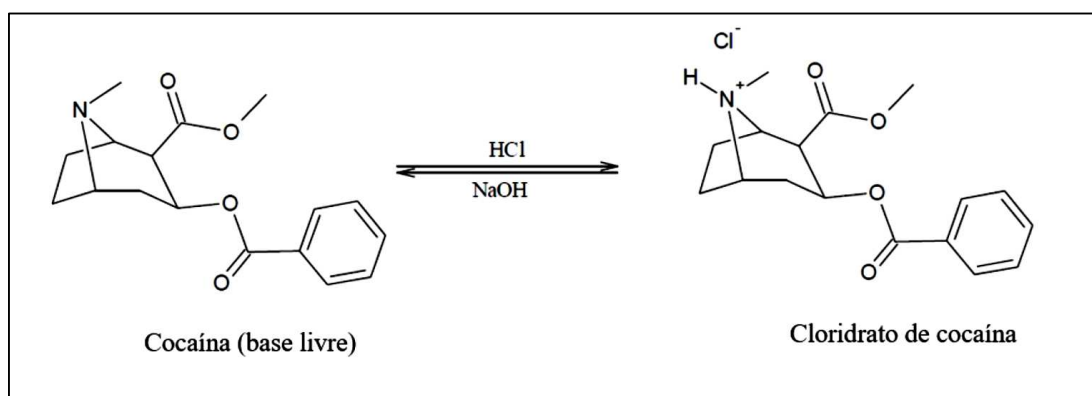
Figura 3 - Reações de hidrólise da cocaína



Fonte: SUDO (2020).

Como base fraca, a COC reage com soluções de ácidos orgânicos ou inorgânicos na formação de sais como cloridrato e sulfato de COC (Figura 4). Essa reação é uma forma eficaz para o isolamento de alcaloides presente em matrizes complexas, pois as características de solubilidade dos produtos da reação são muitas vezes opostas às das bases livres (SUDO, 2020).

Figura 4 - Reação de formação do cloridrato de cocaína



Fonte: SUDO (2020).

2.1.3 Toxicocinética da COC

A COC é bem absorvida por todas as vias. Fumar e injetar intravenosamente alcança seu efeito máximo dentro de 1 a 2 minutos, enquanto a absorção pela mucosa ou oral pode demorar até 20 a 30 minutos. Quando absorvida, a COC é eliminada pelo metabolismo de hidrólise, com uma meia-vida de cerca de 60 minutos.

Juntamente ao etanol, é transesterificada em cocaetilenol com efeitos farmacológicos semelhantes a COC e uma meia-vida mais longa. Este metabólito é altamente distribuído no cérebro e no sangue. Além disso, tem meia-vida plasmática 3 a 5 vezes maior que a COC e também pode se acumular em tecidos no qual é difícil eliminar, gerando efeitos nocivos prolongados. Tal combinação aumenta os níveis plasmáticos de COC e, assim, aumenta o risco de morte súbita em 18 vezes devido aos efeitos tóxicos principalmente no coração e no fígado (ALMEIDA, 2019; OLSON, 2014).

A COC é rapidamente metabolizada por enzimas plasmáticas e hepáticas que hidrolisam os dois grupos funcionais éster presentes na molécula (o grupo éster metílico e o grupo éster benzoil). A reação mediada por carboxilesterase do grupo éster metílico da COC produz benzoilecgonina, enquanto a ação da colinesterase no grupo benzoiléster resulta na formação de éster metilecgonina. Subsequentemente, uma pequena fração desses produtos ainda pode sofrer outros processos de hidrólise, formando a ecgonina. Existe outro metabólito da COC, a norcocaína, que é produzida em pequenas quantidades no fígado por desmetilação do sistema citocromo P450. É o único produto de biotransformação biologicamente ativo (ALMEIDA, 2019).

2.1.4 Toxicodinâmica da Cocaína

Farmacologicamente, a cocaína é classificada como um anestésico local e estimulante do sistema nervoso central (SNC) que interfere na neurotransmissão dopaminérgica, noradrenérgica e serotoninérgica. Essa ação sobre os transportadores aumenta a quantidade de neurotransmissor na sinapse e estimulação sobre os receptores pós-sinápticos. Os efeitos caracterizados por estimulação e euforia no SNC são impostos principalmente ao bloqueio dos transportadores de dopamina, aumentando dessa forma a concentração de dopamina extracelular que atua nos receptores D1 e D2. Várias regiões do cérebro possuem receptores

dopaminérgicos, mas quando classificados por densidade, o grupo formado por putâmen, núcleo accumbens e caudado tem a maior densidade, seguido por tálamo, pré-cúneo, cíngulo posterior, amígdala, hipocampo e lobo temporal, densidade média, terceiro grupo representado por córtex orbital, giro pré-central e cerebelo (CASTRO, 2015; COSTA, 2018).

Conhecida principalmente por sua atividade anestésica local e propensa ao abuso, a COC aumenta a transmissão nervosa simpática, levando a taquicardia e aumento da pressão arterial. A COC induz dependência psicológica na qual os usuários buscam os efeitos estimulantes e eufóricos da droga (RANG, 2016).

O mecanismo de ação da anestesia tópica da COC é mediado pelo bloqueio dos canais de sódio voltagem-dependentes do neurônio. Como potencial de ação depende do influxo de sódio, devido a esse bloqueio não há propagação. É também um potente vasoconstritor por inibir a recaptação de norepinefrina na fenda sináptica, hormônio responsável por ativação dos receptores alfa-1 adrenérgicos presentes nas arteríolas de tecidos periféricos. As principais respostas observadas são vasoconstrição, dilatação pupilar (midríase) e aumento dos batimentos cardíacos. A COC tem um efeito forte, mas de curta duração (durando cerca de 30 minutos). Quando tomado em doses com moderação, pode causar falta de fadiga, sono e fome. Além disso, os indivíduos podem sentir euforia, êxtase e uma forte sensação de bem-estar. (ALMEIDA, 2019).

As doses tóxicas de COC variam amplamente, dependendo da tolerância individual, via de administração, presença de outras drogas, entre outros fatores. A injeção intravenosa rápida ou o ato de fumar produz altos níveis transitórios no cérebro e no coração, causando convulsões ou arritmias cardíacas, enquanto se inalada ou ingerida pode produzir basicamente euforia. Por fim, a ingestão de 1 grama ou mais de COC pode ser fatal (OLSON, 2014).

2.1.5 Tráfico de cocaína

Segundo o Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime (UNODC), a fabricação de COC atingiu níveis recordes em 2019. A produção da fabricação global de COC dobrou entre 2014 e 2019 para atingir uma estimativa de 1.784 toneladas (expresso em 100% de pureza) em 2019, o mais alto nível já registrado. Em 2020, apesar de algumas interrupções na fabricação de COC devido a pandemia

causado pelo Covid-19, o cultivo nos três países mais produtores de COC (Colômbia, Peru e Bolívia) não parece ter sido significativamente afetado no momento da pandemia, mesmo com todas as restrições do distanciamento social. Além disso, houve um aumento de 9,6% das apreensões globais de COC em 2019 comparado ao ano de 2018 com 1.436 toneladas (pureza diversa). 90% da quantidade de COC apreendida entre 2009 e 2019 podem refletir fatores, incluindo um aumento na fabricação de COC e aumento do tráfico de COC.

Somente a América do Sul representa 83% da quantidade global de COC apreendida, com destaque para Bolívia, Colômbia, Peru e Brasil. O cloridrato de COC permanece como principal produto traficado.

A América do Norte, particularmente os Estados Unidos, continua como principal destinatário da COC traficada dos países andinos. Corresponde a cerca de 94% da droga apreendida no continente norte-americano. Já América Central, Jamaica, Bahamas e República Dominicana se destacam na quantidade apreendida de COC (cerca de 14 toneladas), equivalente a 1% da apreensão global.

A Europa continua sendo o principal continente com COC apreendida, sem contar as Américas, correspondendo a cerca de 12% da apreensão global de COC, mas que em 2019, aumentou mais de 20% da droga apreendida, equivalendo à cerca de 218 toneladas. Por fim, Ásia, Oceania e África continham em 2019, 19 toneladas (1,3%), 11,1 toneladas (0,9%) e 2,1 toneladas (0,1%), respectivamente (UNODC, 2021).

No Brasil, quase 1,5 milhão de pessoas em 15 e 64 anos usaram COC e “crack” em 2016. Além disso, o Brasil é uns principais países de trânsito da COC para a Europa, Ásia, África e Oceania. O Segundo Inquérito Brasileiro de Álcool e Drogas (II BNADS) mostrou uma taxa de consumo de COC de 2,2% na população geral brasileira excluindo a população idosa, representando aproximadamente 3,2 milhões de pessoas (com 14 anos ou mais) que usaram alguma forma de COC no Brasil em 2013 (BASTOS, 2017).

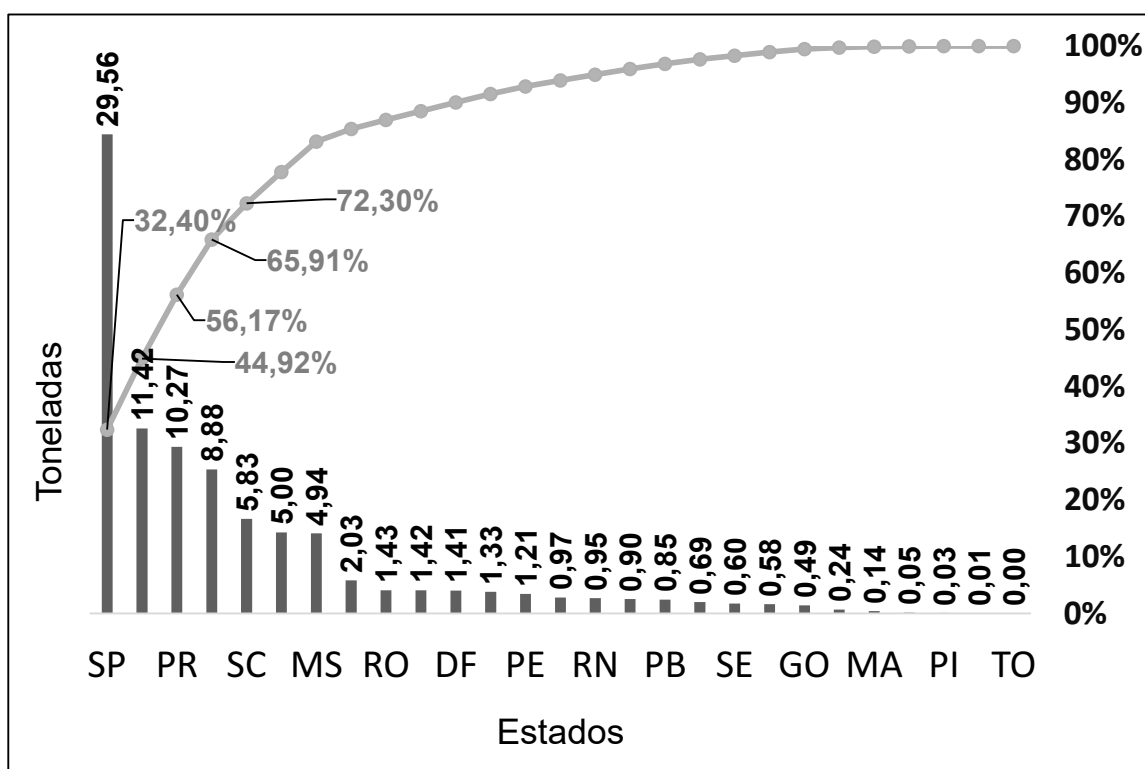
O uso de COC no Brasil indica que o país tem uma das maiores taxas de consumo anual, tornando-se um dos maiores mercados de consumo de COC do mundo. As políticas de prevenção e tratamento devem levar isso em conta e aumentar a atenção ao uso de COC no país (ZACCA, 2014). Dados recentes, de acordo com a Diretoria de Investigação e Combate ao Crime Organizador (DICOR) da Polícia Federal Brasileira, mostram que no Brasil foram apreendidas pouco mais 91 toneladas

de COC em 2020. São Paulo é o principal estado com maior quantidade de apreensões no Brasil com 29,56 toneladas (ton.) (Figura 5).

Dados da Polícia Federal mostram que São Paulo, Paraná, Mato Grosso e Mato Grosso do Sul são os estados com maiores apreensões entre 1995 e 2020 (Figura 6 e Tabela 1). Entre 2019 e 2020 houve uma redução de cerca de 13% de COC apreendida, embora tal estatística continue alta comparadas aos anos anteriores (Figura 6).

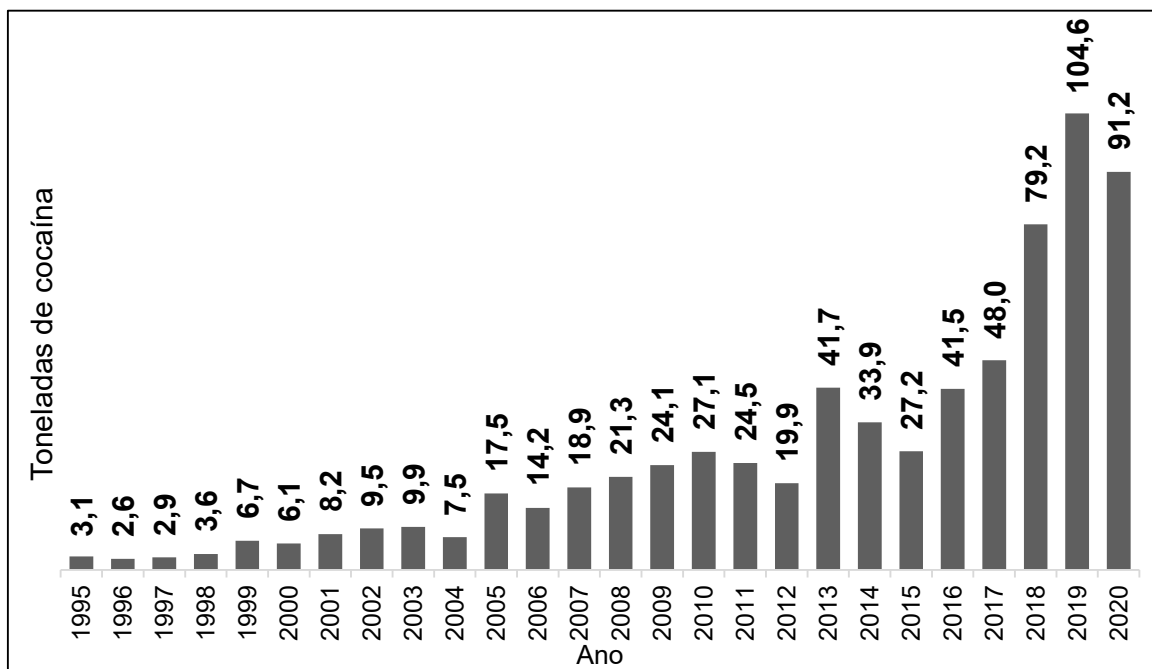
Por fim, no estado do Ceará foram apreendidas cerca de 13,9 toneladas de COC entre 1995 e 2020, representando 2% do valor nacional neste período (Figura 7 e Tabela 1) (POLÍCIA FEDERAL, 2021).

Figura 5 – Gráfico de Pareto sobre apreensão de cocaína entre os estados brasileiros realizadas pela Polícia Federal em 2020



Fonte: Adaptado de POLÍCIA FEDERAL (2021).

Figura 6 – Gráfico de coluna sobre apreensões de cocaína realizadas pela Polícia Federal no Brasil entre 1995 e 2020



Fonte: Adaptado de POLÍCIA FEDERAL (2021).

Tabela 1 – Tabela com apreensão de cocaína entre os estados brasileiros realizadas entre 1995 até 2020 pela Polícia Federal

Estado (Sigla)	Cocaína (em toneladas)	Estado (Sigla)	Cocaína (em toneladas)
SP	216,1	GO	11,5
PR	72,3	RN	10,8
MT	71,5	ES	6,7
MS	71	PE	6,2
AM	36,1	DF	5
BA	30,5	SE	4,2
SC	23,3	MA	3,1
RJ	22,9	PB	3
PA	19,4	TO	2,9
MG	17,1	RR	1,7
RO	16,3	PI	1,3
RS	14,1	AL	1,2
CE	13,9	AP	1,0
AC	12	TOTAL	694,9

Fonte: Adaptado de POLÍCIA FEDERAL (2021).

Figura 7 – Mapa do Brasil com gradiente de cores do mais claro (menor) ao mais escuro (maior) em apreensão de cocaína entre 1995 até 2020

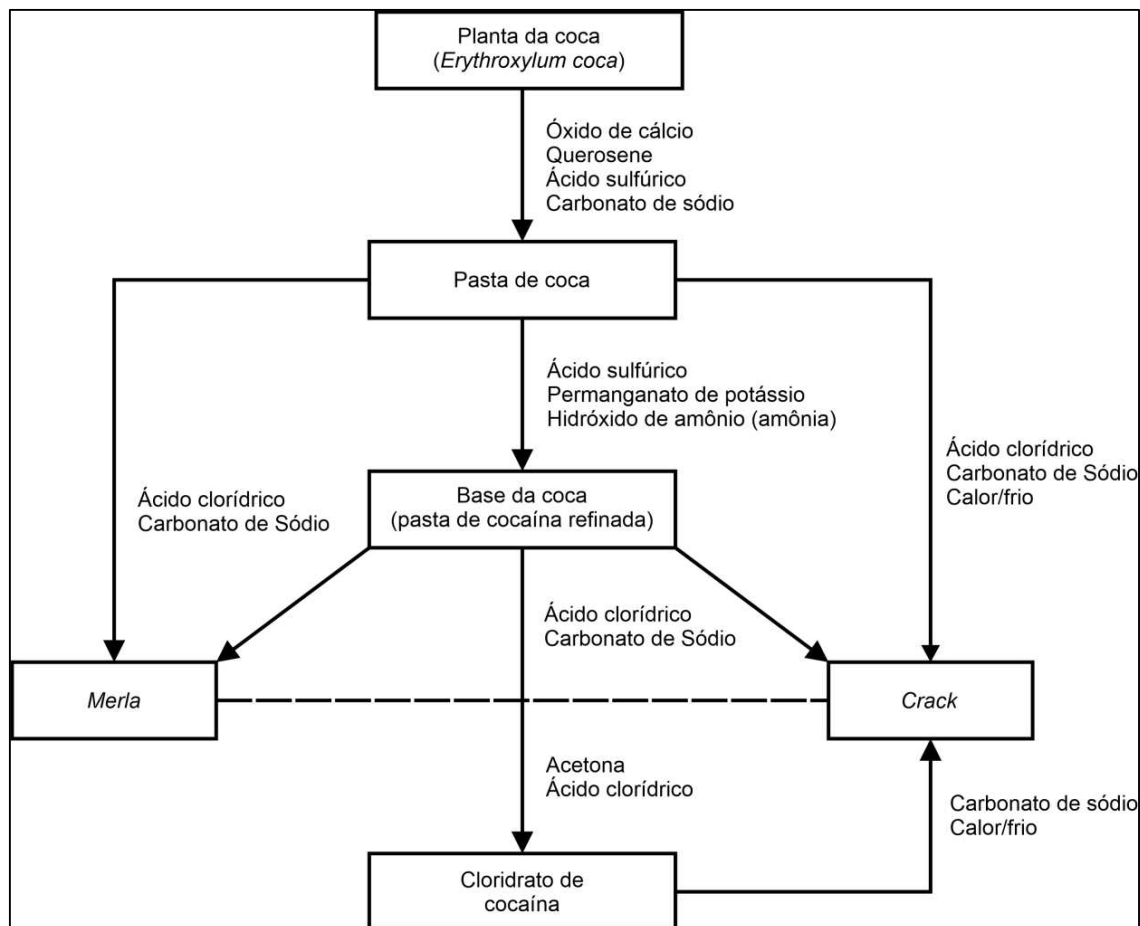


Fonte: Adaptado de POLÍCIA FEDERAL (2021).

2.1.6 Extração e refino da cocaína

Em geral, a COC é comercializada ilegalmente, sendo encontrada em diversas formas conforme a demanda do usuário e das técnicas de produção. Isso é evidenciado na prática por meio das características físico-químicas do produto final. No processo de refino da COC, sua extração se dá pelas folhas colhidas embebidas em um solvente até que uma substância pastosa e espessa, conhecida como "pasta de coca", se separe. Após a extração da folha de coca, os tipos de COC são intertransformáveis (Figura 8) (ZACCA, 2014).

Figura 8 - formas de apresentação da cocaína e alguns exemplos de produtos químicos tradicionalmente utilizados na extração, refino e interconversão



Fonte: Adaptado de ZACCA *et al.* (2014).

Esta pasta contém 40-80% de sulfato de COC, sendo o primeiro produto pós extração da folha de coca, apresenta-se na forma aglomerada ou em pó com cor acastanhada. Em seguida, passa por um processo de oxidação reação com permanganato de potássio (KMnO_4) e forma a base de coca (cocaína de base livre), com alto grau de pureza e com cor bege claro. Esta base, é tratada com ácido clorídrico com posterior precipitação em solventes orgânicos (por exemplo, éter etílico, acetona, acetatos orgânicos e hidrocarbonetos) para formar cloridrato de cocaína (ou "cocaína em pó"), que é então exportado da América do Sul. Além disso, a base da coca, quando filtrado em ácido clorídrico forma uma solução aquosa de cloridrato de cocaína e após o tratamento com solventes alcalinos, forma-se o crack.

O cloridrato de cocaína é solúvel em água e é bem absorvido tanto por inalação através da mucosa nasal quanto por injeção intravenosa. Também é absorvido por todas as membranas mucosas. Além disso, o cloridrato de cocaína quando submetido em meio alcalino por meio de um solvente básico, ao seu alto ponto de fusão, se decompõe quando incinerado e junto com o resfriamento e solidificação, forma-se o crack, um composto não friável com cor marfim ou acastanhado (GOLDESTEIN, 2009; ZACCA, 2014).

Por fim, tem-se a merla como outro produto refinado da COC em sua forma livre, e utilizado pela via pulmonar. Geralmente, é vendido como uma pasta semissólida em recipientes de metal com altos níveis de água e sais de sódio. Assim, a COC é hidrolisada em benzoilecgonina, que também é um dos produtos de biotransformação da COC no indivíduo (CALIGIORNE; MARINHO, 2016).

2.1.7 Adulterantes da cocaína

A cocaína vendida ilegalmente por traficantes é frequentemente adulterada e diluída para aumentar sua qualidade e aumentar os lucros. Os adulterantes são substâncias farmacológicas que potencializam os efeitos psicoativos da cocaína ou reduzem os efeitos adversos da ingestão de cocaína. Diferentemente dos adulterantes, os diluentes geralmente são substâncias que não são sinérgicas ou têm efeitos semelhantes aos da cocaína, mas são utilizadas apenas para aumentar o volume do produto final. Qualquer produto químico que se pareça com cocaína ou tenha propriedades semelhantes a alcaloides pode ser usado pelos traficantes como adulterante ou diluente. Estes incluem açúcar, talco e amido de milho. Esses compostos podem ter efeitos farmacológicos ou diferentes toxicidades. A inalação de açúcar pode irritar as vias nasais. Já o talco e amido de milho podem causar pressão alta e fibrose pulmonar. (GOLDESTEIN, 2009; SUDO, 2020).

Certas substâncias são usadas como adulterantes em drogas ilícitas por diversos motivos. Mais comumente, é adicionado para modificar ou imitar um ingrediente pretendido ou para facilitar a administração da cocaína. Alguns adulterantes podem ser incluídos em diferentes drogas ilícitas por diversas razões. A adição de adulterantes é relativamente barata e prontamente disponível no mercado (COLE, 2011).

Evidências indicam que cafeína, acetaminofeno e açúcar são agentes de volume comuns. Essas substâncias têm efeitos mínimos para a saúde em doses baixas. No caso da COC, a cafeína tem propriedades estimulantes semelhantes. Os adulterantes podem ser selecionados para aumentar ou imitar os efeitos das drogas ilícitas, ou para dar a aparência de uma droga de melhor qualidade, ou para mascarar um produto de qualidade inferior. A procaína e a lidocaína têm propriedades anestésicas semelhantes às da COC (COLE, 2011).

Por fim, um estudo feito por Kruschinski (2019), perante uma revisão de escopo, com pesquisas em artigos em várias bases de dados, levantou os principais adulterantes de COC descritos na literatura até 2019. Constatou-se que lidocaína, cafeína, fenacetina, levamisol, benzocaína, procaína, diltiazem, hidroxizina, aminopirina, paracetamol e tetracaína foram os principais adulterantes utilizados nas amostras de COC durante o período estudado.

2.2.8 Identificação laboratorial de cocaína

A identificação final de drogas de abuso deve ser feita por meio de metodologias analíticas com sensibilidade e seletividade adequadas para permitir a correta interpretação do resultado.

Sangue, urina, cabelo, suor, meconônio, saliva e líquido amniótico são usados para confirmar a exposição à cocaína em indivíduos. O teste de triagem inicial para COC geralmente é feito na urina. A urina é frequentemente usada para triagem inicial porque as amostras estão prontamente disponíveis, o teste não é invasivo e há muitos kits comerciais baratos disponíveis (URSITTI, 2001).

Baseado em recomendações de trabalhos científicos do Scientific Working Group for the Analysis of Seized Drugs (SWGDRUG), as técnicas de análise podem ser divididas em três níveis conforme sua capacidade em inequivocamente identificar o analito (Quadro 2).

Quadro 2 - Quadro de classificação das técnicas analíticas conforme seu desempenho analítico

Categoria A	Categoria B	Categoria C
Espectroscopia no infravermelho	Eletroforese capilar	Teste colorimétricos
Espectrometria de massas	Cromatografia gasosa	Espectroscopia de fluorescência
Ressonância magnética nuclear	Espectrometria de mobilidade iônica	Imunoensaios
Espectroscopia Raman	Cromatografia líquida	Ponto de fusão
Difração de raio-X	Microcristalização	Espectroscopia no ultravioleta
	Cromatografia em camada delgada	
	Identificadores farmacêuticos	

Fonte: Adaptado de SWGDRUG (2014).

A categoria A representa o grupo de técnicas mais seletivas, e C, as menos seletivas (Quadro 2). Além disso, recomenda-se para análise de amostras brutas que sejam usadas pelo menos uma técnica A, associada a uma técnica pertencente às categorias A, B ou C. Porém quando não houver tecnologia A disponível, devem ser utilizadas pelo menos três técnicas, sendo duas das quais pertencentes à classe B.

2.2.9 Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas

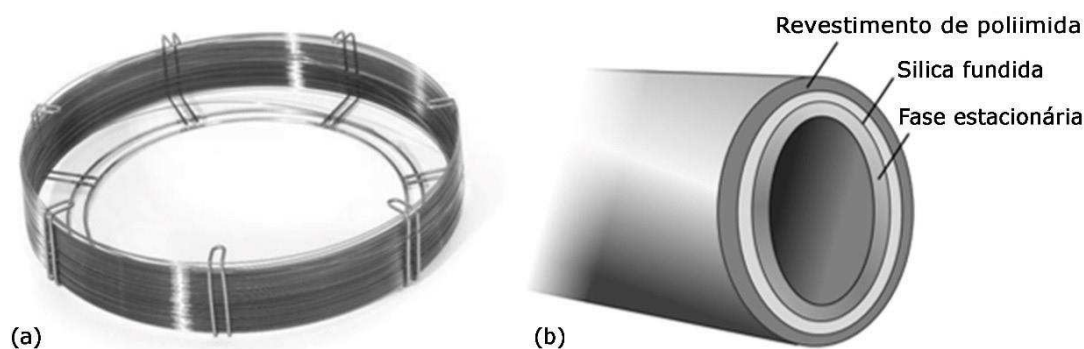
Nesse sentido, uma das técnicas mais utilizadas para resultados qualitativos e quantitativos normalmente são confirmados por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG-EM). A cromatografia gasosa é um método de separação físico-química usado para separar componentes de uma amostra onde os analitos orgânicos são voláteis ou volatilizados. Devido à sua facilidade de separação, identificação e quantificação de espécies químicas, tem se destacado em uma variedade de métodos para análise de COC em suas formas base e sal, além de alguns alcaloides e drogas adulteradas (CALIGIORNE; MARINHO, 2016; GOLDSTEIN, 2009).

Especificamente, métodos cromatográficos acoplados à espectrometria de massa (EM), como a cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas (CL-EM) e CG-EM, são os mais recomendados para identificar adulterantes em amostras

de COC devido à sua alta sensibilidade e confiabilidade na identificação de compostos (CALIGIORNE; MARINHO, 2016).

Dada a sua sensibilidade, a cromatografia gasosa combinada com a espectrometria de massa é a técnica padrão-ouro para identificar e, se necessário, quantificar a COC em drogas brutas. Porém, o equipamento é bastante caro para adquirir e manter em comparação com outros métodos. Nesta análise, a amostra é extraída com um solvente orgânico e é injetado e vaporizado no injetador do cromatógrafo. O analito gasoso é transportado pelo meio de uma coluna capilar (fase estacionária) sob um fluxo constante de gás transportador (fase móvel), como hélio ou hidrogênio (Figura 9). A amostra é então passada através de uma coluna cromatográfica (CALIGIORNE; MARINHO, 2016).

Figura 9 - Coluna capilar: (a) foto; (b) corte transversal

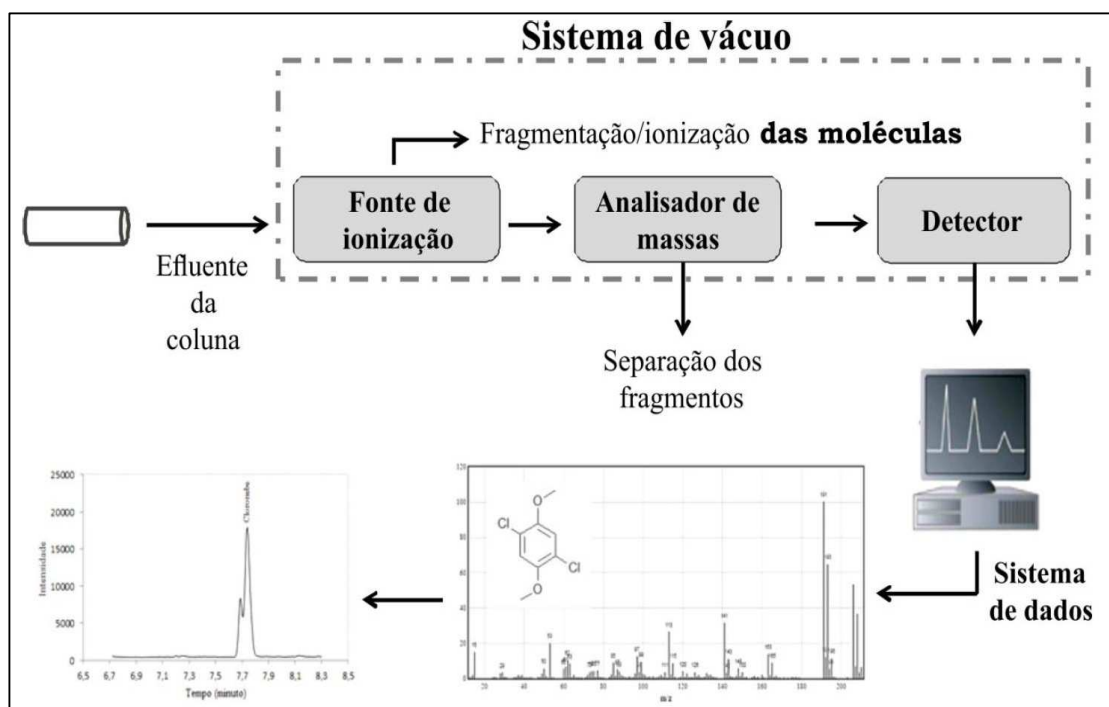


Fonte: NASCIMENTO (2018)

Ao passar pela coluna, a COC é separada dos demais componentes da amostra, e passa pelo espectrômetro de massas onde é ionizada e fragmentada em uma fonte de ionização por impacto de elétrons, e por fim os íons conduzidos são direcionados para um filtro de massa. Este é responsável por focar uma porção desses íons em uma relação massa/carga (m/z) pré-definida pelo analista. Os íons m/z selecionados são direcionados para um detector que amplifica o sinal, produzindo um espectro de massa da substância que, por meio de software, pode ser visualizado e interpretado na tela do computador. Os espectros de massa obtidos das moléculas de analito nas amostras desafiadas são comparados com bancos de dados de espectrometria de massa para vários produtos químicos (Figura 10). O espectro de massa obtido na amostra é bastante semelhante ao espectro da COC contido no

banco de dados do aparelho. Além disso, as moléculas presentes na amostra possuem o mesmo tempo de retenção que o padrão de referência injetado antes do dia, garantindo a identificação da COC nas drogas apreendidas (CALIGIORNE; MARINHO, 2016).

Figura 10 - Esquema simplificado de um espectrômetro de massa



Fonte: NASCIMENTO (2018).

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivos gerais

- Elencar os adulterantes mais comumente encontrados em amostras de COC por CG-EM e os principais riscos associados ao seu uso em combinação com a cocaína.

3.2 Objetivos específicos

- Listar os principais tipos de adulterantes encontrados nas amostras de COC;
- Descrever as propriedades toxicológicas dos adulterantes em uso concomitante com a COC;
- Buscar justificativas para o uso de adulterantes em amostras de COC.

4. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo do tipo revisão de literatura. De acordo com Gil (2022), a revisão de literatura é construída mediante produções científicas previamente publicadas. A principal vantagem da pesquisa bibliográfica é que ela permite ao pesquisador cobrir uma gama maior de fenômenos do que estuda diretamente.

O estudo foi realizado na Universidade Federal do Ceará (UFC) – Campus Fortaleza, entre março a novembro de 2022.

Com a finalidade de atingir o objetivo de estudo, utilizou-se a combinação de palavras-chave “Cocaína”, “Adulterantes”, “Brasil” e “Cromatografia gasosa”, bem como na língua inglesa sendo estas: “Cocaine”, “Adulterants”, “Brazil” e “Gas Chromatography”, em pesquisas nas bases de dados da Scopus, ScienceDirect, Google Acadêmico e Web of Science nos últimos 20 anos.

Os critérios de exclusão foram: estudos que não condizem com o tema principal do trabalho, além de trabalhos que não estejam disponíveis na íntegra.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

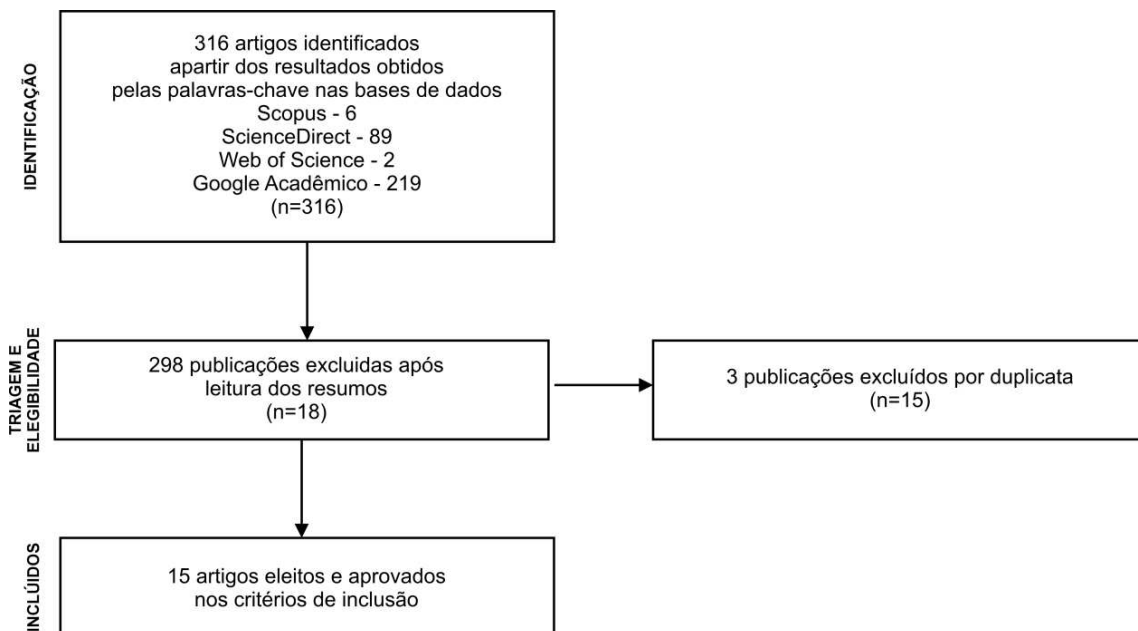
Procedeu-se com a leitura do título e resumo das publicações encontradas, para identificar o objetivo, método utilizado e resultados alcançados. Segundo Gil (2022), essa leitura preliminar é de caráter exploratório, de forma que filtra os artigos científicos mais importantes para a pesquisa que será realizada.

Os artigos selecionados foram sistematizados em tabelas, incluindo título, ano, região de publicação, objetivos, instrumentos de coleta de dados, métodos de análise dos dados, número de amostras e achados por meio de estatística descritiva.

Mediante ao critério de análise de adulterantes em COC no Brasil, foram obtidos um total de 316 publicações. O número de publicações obtidos em cada base de dados foi esquematizada na figura a seguir, bem como sua seleção.

A partir da análise geral dos estudos, é possível observar que os repositórios institucionais possuem maior número de publicações totalizando 8 publicações no que tange à relatório de pesquisa, trabalho de conclusão de curso, dissertação e tese (Figura 11).

Figura 11 - Diagrama de seleção de publicações



Fonte: Elaborado pelo autor.

Foi possível observar que as publicações foram feitas entre 2012 e 2020. O ano de 2013 e 2019 foram os períodos com mais publicações na área (Tabela 2).

Tabela 2 – Ano de publicações

Ano	Nº de publicações	Porcentagem
2012	1	7%
2013	3	20%
2014	1	7%
2015	1	7%
2016	1	7%
2017	2	13%
2019	4	27%
2020	2	13%

Fonte: elaborado pelo autor.

Em relação à origem de pesquisa das publicações, a região Sudeste predominou entre os estudos selecionados com 9 resultados, seguido da região Nordeste com 4 resultados e Norte com 3 resultados (Tabela 3). Magalhães et al. (2013) foi o único estudo que pesquisou em dois estados diferentes (Amazonas e Minas Gerais).

Tabela 3 – Estados analisados

UF	Quantidades de locais analisados
São Paulo	4
Minas Gerais	3
Amazonas	2
Ceará	1
Espírito Santo	1
Pernambuco	1
Piauí	1
Rio de Janeiro	1
Rio Grande do Norte	1
Rondônia	1
Total	16

Fonte: elaborado pelo autor

O Quadro 3 a seguir apresenta o compilado dos artigos selecionados para o presente trabalho, que serão discutidos a seguir.

Quadro 3 – Informações sobre os estudos selecionados

Autor principal	Ano	Título	Objetivos	Nº de amostras	Resultados
SUDO, J. T. C. et al.	2020	Determinação de cocaína e seus adulterantes empregando GC-EM	Identificar os principais adulterantes, alcalóides e diluentes encontrados em apreensões de cocaína.	78	Foi identificada a presença de cocaína em 96% das amostras. Os principais adulterantes foram ácido bórico (78%), cafeína (32,1%), fenacetina (30,8%), levamisol (21,8%), lidocaína (17,9%), aminopirina (2,6%) e fendimetrazina (6,4%).
SILVA, C. G. et al.	2020	Adulterants identified in cocaine commercialized in Piauí - PI: a qualitative analysis of its toxicological potential	Avaliar o teor de cocaína em amostras apreendidas pela Polícia Civil do estado do Piauí.	100	As análises identificaram, principalmente, cafeína, fenacetina e levamisol em 58%, 48% e 30% das amostras, respectivamente. Somente 9% das amostras não possuíam adulterantes.
FERREIRA, N. G. et al.	2019	Investigação de adulterantes em amostras de cocaína apreendidas na região de Araçatuba no período de 2014 a 2015 (2019)	Investigar os componentes das amostras de cocaína apreendidas na região de Araçatuba entre 2014 e 2015	92	Foram identificados como adulterantes: benzocaína, lidocaína, cafeína, fenacetina, levamisol, carisoprodo, aminopirina, metotrimetrazina e cloridrato de cetamina. Além disso, foram identificados os alcalóides éster de metilecgonidina, cinamoilcocaínas e norcocaína.
ALMEIDA, D. J. C. et al.	2019	Análise dos adulterantes encontrados em amostras de cocaína apreendidas no Rio Grande do Norte no período de janeiro a junho de 2019	Identificar adulterantes encontrados nas amostras de cocaína apreendidas no Rio Grande do Norte.	100	Foram identificados a presença de adulterantes como cafeína, fenacetina e tetracaina nas amostras de cocaína.
SANTANA, L. D.	2019	Comparação de métodos de análises para avaliação do perfil químico de amostras de cocaína apreendidas no estado do Rio de Janeiro	Análises amostras apreendidas pela Polícia Civil do Estado do Rio de Janeiro entre 2016 e 2017 quanto ao teor de cocaína e a presença de adulterantes	115	Amostras de crack apresentaram teor de cocaína superior às amostras de pó. O adulterante mais comum nas amostras em pó foi a cafeína (93%), enquanto nas amostras de crack, foi a fenacetina (92%). Carbonato de cálcio, bicarbonato de sódio e amido foram os diluentes mais observados nas amostras de pó.
CASTRO-NETO, A. G. et al.	2019	Avaliação da composição química de pastas-base de cocaína apreendidas em Recife – PE	Avaliar o perfil das apreensões de pasta base na cidade de Recife – PE no período de 2001 a 2015 e determinar a composição química da droga.	73	Foi observado que a pasta base possui em média 51% de cocaína na sua composição e a fenacetina foi o adulterante mais encontrado (31%).

OLIVEIRA, A. C.	2017	Caracterização de amostras de cocaína apreendidas no município de Diamantina, Minas Gerais	Determinar amostras de cocaína apreendidas no município de Diamantina, Minas Gerais, quanto ao teor de cocaína e identificação de adulterantes.	129	A fenacetina foi o principal adulterante encontrado. Outros adulterantes como benzocaina, cafeína, levamisol, lidocaína e procaína também foram detectadas. As amostras de crack apresentaram fenacetina como notório adulterante. O conteúdo de cocaína das amostras do estudo variou em uma ampla faixa (0-93%). Os níveis médios de cocaína em pó e crack foram observados em 31,7% e 54,3%, respectivamente.
SANTIAGO, A. S.	2017	Levantamento de dados de adulterantes e diluentes encontrados em amostras como cocaína apreendidas e encaminhas a sede capital da PEFOCE em 2016	Identificar os adulterantes encontrados em amostras negativas para cocaína.	109	Foram detectadas substâncias como a lidocaína, procaína, cafeína, aminopirina, dipirona, ibuprofeno, paracetamol, levamisol, tetrakisol, teofilina, pirimetamina, clonazepam, atenolol, creatina, bicarbonato de sódio e amido de milho.
SOUZA, L. M. <i>et al.</i>	2016	A survey of adulterants used to cut cocaine in samples seized in the Espírito Santo State by GC-MS allied to chemometric tools	Analisar amostras de cocaína apreendidas pela Polícia Civil do Estado do Espírito Santo (PC-ES, Brasil).	512	As amostras apreendidas tiveram um grau de adulteração com cafeína e lidocaína em 100 a 50% por peso de cocaína.
LAPACHINSKE S. F. <i>et al.</i>	2015	Analysis of cocaine and its adulterants in drugs for international trafficking seized by the Brazilian Federal Police	Identificar adulterantes em amostras de cocaína associadas ao tráfico internacional apreendidas pela Polícia Federal brasileira em 2011.	54	A pureza da cocaína variou entre 16,5 e 91,4%. Entre os adulterantes encontrados, o levamisol foi o mais abundante (55,6%). Lidocaína, cafeína, fenacetina e 4-dimetilaminopirina também foram identificados nessas amostras.
FUKUSHIMA A. R. <i>et al.</i>	2014	Purity and adulterant analysis of crack seizures in Brazil	Analisar amostras de crack no mercado ilícito pela polícia de São Paulo.	404	As amostras livres de adulterantes apresentaram 76,3% do total de drogas apreendidas. A pureza média da droga foi de 71,3%.
CUNHA, K. F.	2013	Determinação de Levamisol em amostras de cocaína na cidade de Campinas e região	Determinar a prevalência de adulteração da cocaína apreendida na cidade de Campinas e região pelo medicamento levamisol entre outubro de 2012 e junho de 2013.	41	Somente 9 resultados foram positivos por cromatografia em camada delgada. O levamisol foi detectado em 15 amostras por CG-EM.
MAGALHÃES E. J. <i>et al.</i>	2013	Evaluation of the composition of street cocaine seized in two regions of Brazil	Avaliar a pureza da cocaína nas ruas de diferentes regiões do	31	O teor de cocaína nas amostras apreendidas no estado do Amazonas variou de 154 a 978 mg/g de droga. Não foram identificados os adulterantes

			Brasil bem como a concentração de adulterantes.		elencados no estudo. Em Minas Gerais, o teor de cocaína nas amostras apreendidas variou de 63,9 a 753 mg/g. Principais adulterantes: cafeína (76%), lidocaína (66,7%). Benzocaina foi encontrada em apenas uma amostra. Das 120 amostras analisadas, 97,5% sódio, 53,3% bicarbonato/carbano, 21,6% sulfato, 10,0% magnésio e 11,7% borato. Em relação aos adulterantes, das 116 amostras analisadas, 13,8% continham aminopirina e 0,86% lidocaína. Além disso, essas drogas contêm níveis relativamente altos de cocaína, que estão entre 41% e 80% de pureza.
NEVES, G. O.	2013	Caracterização de amostras de cocaína apreendida pela polícia civil do estado de Rondônia	Caracterizar amostras de cocaína apreendidas na região metropolitana de Porto Velho no período de 2011 a 2012.	120	Foi encontrado 97,5% de positividade para cocaína, das quais 53,87% sem identificação de adulterantes, diluentes ou produtos de degradação. 28% das amostras que apresentavam a presença de adulterantes ou produtos de degradação continham fenacetina. Outra observação foi a presença de cis e trans cinamoilcocaína em 32,37% do total de amostras analisadas.
ANTONIO, A. S.	2012	Análise da Cocaína e "Crack" Apreendidos no Estado do Amazonas por CG-MS e EAA	Determinar o teor de cocaína e os adulterantes em amostras apreendidas pela Polícia Civil do Amazonas.	278	

Fonte: elaborado pelo autor a partir dos artigos selecionados para o estudo.

5.1. Levantamento dos adulterantes

A partir da leitura das publicações incluídas no estudo, foi possível realizar o levantamento do adulterantes contidos em amostras de COC. Uma gama de adulterantes foi encontrada, totalizando 33 tipos (Tabela 4). Destes, destacaram-se 6, apresentados na Figura 12. Dentre todos, a cafeína (13,67%) foi o adulterante mais citado nos estudos, seguido pela fenacetina e lidocaína (ambos 10,5%), levamisol (9,5%), benzocaína (6,3%) e aminopirina (5,3%).

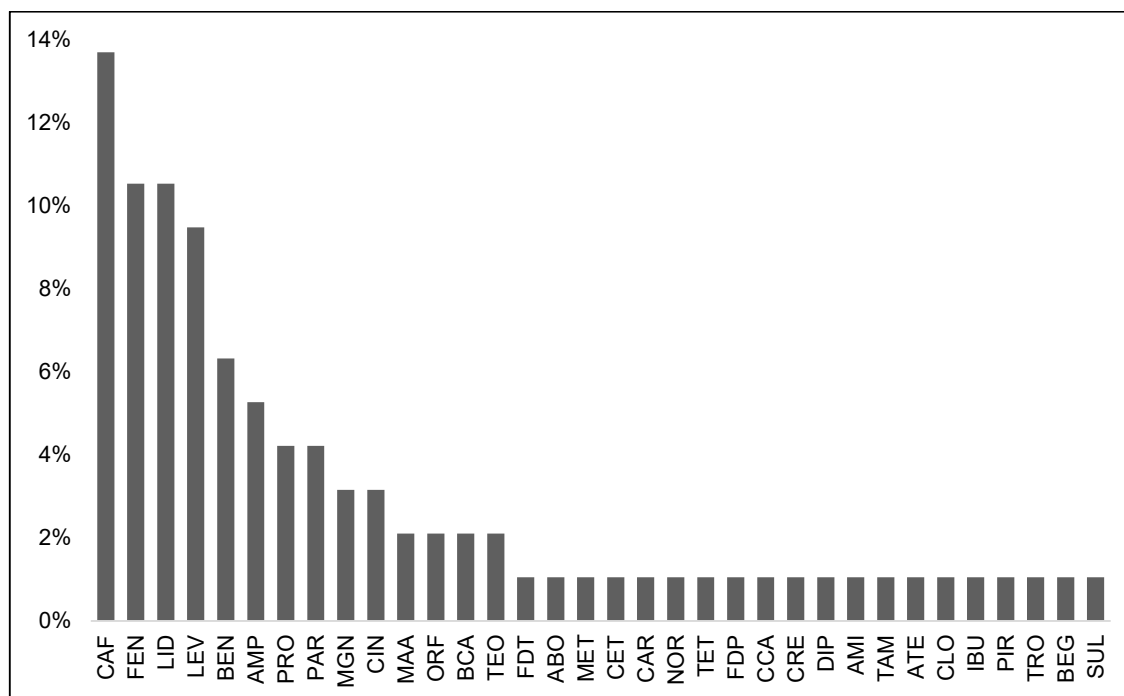
É possível observar a presença de outros adulterantes (44%) presentes nos estudos. Entretanto para tais, não será realizada uma abordagem mais aprofundada, visto que se apresentam pouco frequente, ou seja, foi verificada sua citação em poucas publicações. Neste conjunto, vale ressaltar que os adulterantes paracetamol e procaína foram encontrados em três publicações, acetaminofeno, bicarbonato de sódio, cinamoilcofina, metilecgonidina, orfenadrina, paracetamol e teofilina foram encontrados em duas publicações. Por fim, todos os demais foram citados em uma publicação.

Apesar de tais substâncias não serem abordadas no presente estudo, podem apresentar consequências aos usuários, visto que se trata de uma substância ativa.

A cafeína foi o adulterante mais citados nas publicações selecionadas. Tal resultado condiz com outros estudos encontrados na literatura como nas publicações de Magalhães *et al.* (2013), Ferreira (2019), Almeida (2019), Sant'ana (2019), Cunha (2013) e Silva *et al.* (2020). Por outro lado, estudos ainda divergem neste aspecto. Alguns autores mostram a fenacetina como principal adulterantes em amostras de COC, mencionados nas publicações de Antonio (2012), Castro-Neto (2019), Oliveira (2017) e Santiago e Melo (2018). O levamisol também foi relatado no estudo de Lapachinske *et al.* (2015), como o principal adulterante, e a lidocaína nos estudos de Fukushima *et al.* (2014), Neves (2013) e Souza *et al.* (2016). O estudo de Sudo (2019) tem uma atipicidade enquanto adulterantes encontrados em amostras de COC, com o éster trimetil ácido bórico. Esses estudos demonstram a importância do conhecimento dos adulterantes visando a possibilidade de rastreabilidade do tráfico e da origem das amostras de COC apreendidas. Ressalta-se também que a publicação

de Santiago e Melo (2018) ocorrida no Ceará demonstra o estado com a maior variedade de adulterantes em COC.

Figura 12 – Porcentagem de adulterantes encontrados nas publicações



Fonte: elaborado pelo autor.

(ABO: Ácido Bórico; AMI: Amido; AMP: Aminopiridna; ATE: Atenolol; BCS: Bicarbonato de Sódio; BEG: Benzoilecgonina; BEN: Benzocaína; CAF: Cafeína; CAR: Carisoprodol; CCA: Carbonato de Cálcio; CET: Cloridrato de Cetamina; CIN: Cinamoilcocaína; CLO: Clonazepam; CRE: Creatina; DIP: Dipirona; FDP: Ftalato de dipentila; FDT: Fendimetrazina;; FEN: Fenacetina; IBU: Ibuprofeno; LEV: Levamisona; LID: Lidocaína; MAP: 4-metilaminoantipirina; MET: Metotrimetrazina; MGN: Metilecgonidina; NOR: Norcocaína; ORF: Orfenadrina; PAR: Paracetamol; PIR: Pirinamina; PRO: Procaína; SUL: Sulfonamida; TAM: Tetramisol; TEO: Teofilina; TET: Tetracaína; TRO: Tropococaína).

Tabela 4 – Quantidade de adulterantes nas publicações

	SANTIAGO, A. S.	FERREIRA, N. G. et al.	ALMEIDA, D. J. C. et al.	CASTRO-NETO, A. G. et al.	SILVA, C. G. et al.	SUDO, J. T. C. et al.	OLIVEIRA, A. C.	ANTONIO, A. S.	FUKUSHIMA A. R. et al.	LAPACHINSKE S. F. et al.	SANTANA, L. D.	MAGALHÃES E. J. et al.	NEVES, G. O.	SOUZA, L. M. et al.	CUNHA, K. F.
SUBSTÂNCIAS	CAF	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+	
	LEV	+	+	+	+	+	+			+					+
	FEN	+	+	+	+	+	+	+		+	+				
	MAA			+						+					
	BEN		+		+	+		+	+			+			
	LID	+	+	+	+		+	+	+			+	+	+	
	PRO	+			+			+	+						
	AMP	+	+				+		+				+		
	FDT						+								
	ABO						+								
	MET		+												
	CET		+												
	CAR		+												
	MGN		+	+			+								
	CIN		+	+			+								
	NOR		+												
	PAR	+		+	+	+									
	TET			+											
	ORF	+							+						
	FDP								+						
	CCA											+			
	BCA	+										+			
	CRE	+													
	DIP	+													
	AMI	+													
	TAM	+													
	ATE	+													
	CLO	+													
	IBU	+													
	PIR	+													
	TEO	+				+									
	TRO						+								
BEG						+									
SUL					+										
TOTAL	18	12	9	7	7	11	6	5	4	4	4	3	2	2	1

Fonte: elaborado pelo autor.

(ABO: Ácido Bórico; AMI: Amido; AMP: Aminopiridina; ATE: Atenolol; BCS: Bicarbonato de Sódio; BEG: Benzoilecgonina; BEN: Benzocaína; CAF: Cafeína; CAR: Carisoprodo; CCA: Carbonato de Cálcio; CET: Cloridrato de Cetamina; CIN: Cinamoilcofaína; CLO: Clonazepam; CRE: Creatina; DIP: Dipirona; FDP: Ftalato de dipentila; FDT: Fendimetrazina; FEN: Fenacetina; IBU: Ibuprofeno; LEV: Levamisona; LID: Lidocaína; MAP: 4-metilaminoantipirina; MET: Metotrimetrazina; MGN: Metilecgonidina; NOR: Norcofaína; ORF: Orfenadrina; PAR: Paracetamol; PIR: Pirinamina; PRO: Procaína; SUL: Sulfonamida; TAM: Tetramisol; TEO: Teofilina; TET: Tetrafaína; TRO: Tropococfaína).

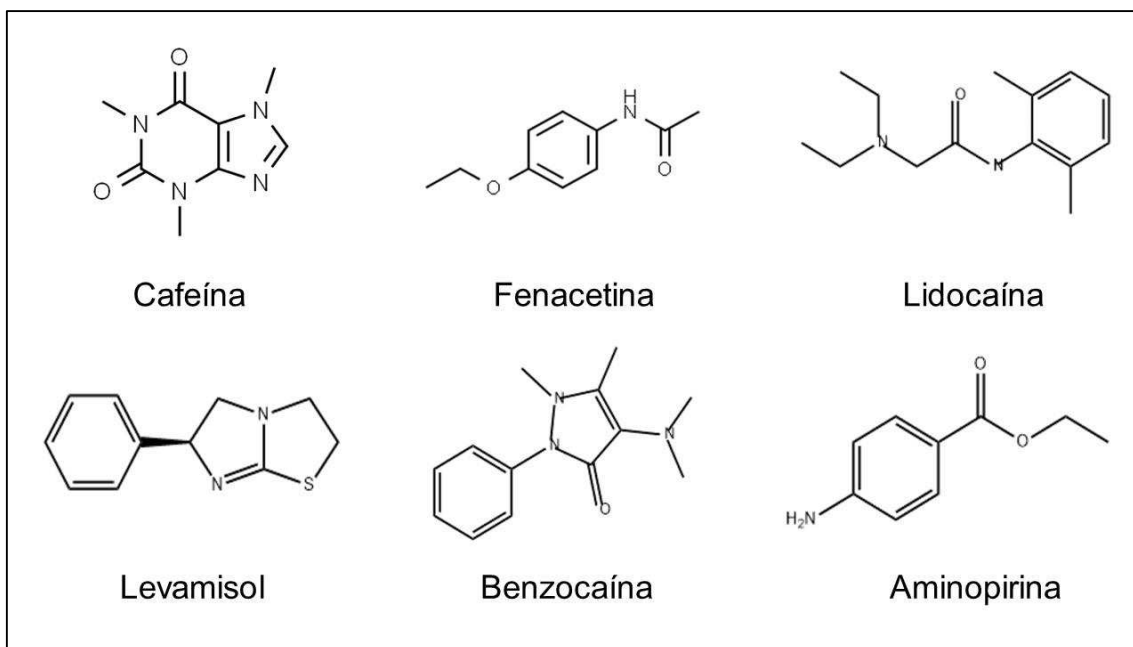
5.2 Propriedades farmacológicas e efeitos adversos do adulterantes

O objetivo dos vendedores de drogas é a lucratividade do seu produto, logo precisa ser atrativo, com novos produtos e tendências nas vias de administração de drogas ilícitas. A frequência de alguns adulterantes pode resultar em uma boa venda no mercado para os vendedores/produtores de drogas ilícitas, desde que tal adulterante esteja disponível no momento (BROSÉUS, 2015).

Por mais que os riscos associados ao uso de COC sejam conhecidos, os perigos junto aos adulterantes de drogas normalmente não são considerando da mesma forma. A falta de análises forenses de rotina para identificação de adulterantes, bem como da causa dos efeitos adversos, carece informações que podem causar consequências na saúde pública (COLE, 2011).

Os adulterantes serão apresentados conforme ordem decrescente de mais citado para menos citado. Suas estruturas químicas estão apresentadas na figura 13.

Figura 13 – Adulterantes mais comumente encontrados em amostras de cocaína no Brasil



Fonte: ChemicalBook (2022).

5.2.1 Cafeína

A cafeína pertence a classe das metilxantinas, presente em refrigerantes e bebidas energéticas. Além disso, estão presente principalmente em cafés e chás,

responsáveis por 90% do consumo de cafeína (RITTER, 2020). Atualmente, a cafeína é o psicoestimulante mais usado mundialmente. Estima-se que cerca de 80% da população mundial consuma essa substância (WILLSON, 2018).

O mecanismo de ação da cafeína inclui principalmente o antagonismo dos receptores de adenosina A1 e A2. Com o bloqueio dos receptores de adenosina A1 e A2, há o aumento da concentração de adenosina monofosfato cíclico (AMPc) como segundo mensageiro intracelular, que propaga a atividade neural de forma mais acelerada, causando também resposta periférica, porque os receptores de adenosina estão presentes em diferentes tecidos (KRUSCHINSKI, 2019).

A cafeína é conhecida por ter efeitos normalmente dependentes da dose (≤ 400 mg) e efeitos adversos acima desse limiar de ingestão, por mais que haja variação para cada indivíduo. Por exemplo, com uma dose de 250 mg, excitação, estado de alerta, concentração e bem-estar (por exemplo, aumento da euforia, tranquilidade e prazer) foram observados em humanos, enquanto uma dose de 500 mg causou aumento do nervosismo, ansiedade, excitação, irritabilidade, náuseas, parestesias, tremores, sudorese, palpitações, irritabilidade e possível tontura. Doses altas e subletais (em torno de 7-10 mg/kg) em adultos normais também causam sintomas como calafrios, palpitações, tremores, rubor, náusea e dor de cabeça, apesar das respostas individuais variarem amplamente (WILLSON, 2018).

5.2.2 Fenacetina.

A fenacetina foi introduzida no mercado farmacêutico como analgésico em 1887, mas foi retirada nos Estados Unidos em 1983 devido a níveis inaceitáveis de nefrite intersticial em pacientes e um potencial risco tumorigênico. As possíveis vias de exposição à fenacetina são orais e inalatórias. A fenacetina é prejudicial se ingerida ou inalada e pode causar distúrbios renais, hepáticos e sanguíneos (GAD, 2014).

Seu mecanismo de ação envolve a redução da produção de prostaglandinas que sensibilizam os nociceptores à bradicinina, um mediador da inflamação. Seu produto de biotransformação ativo é o paracetamol, mas algumas pessoas são incapazes de metabolizá-lo devido a um defeito genético, convertendo a maior parte da fenacetina em um produto de biotransformação tóxico (KRUSCHINSKI, 2019).

5.2.3 Lidocaína

A lidocaína é um anestésico local à base de amida. Também é usado como agente antiarrítmico, especialmente em pacientes após infarto do miocárdio (KIM, 2021).

A lidocaína é um dos anestésicos locais mais populares do mundo. A lidocaína exibe seu efeito anestésico ao inibir a geração e propagação de potenciais de ação em células nervosas periféricas por meio do bloqueio não específico dos canais de sódio. Além disso, a lidocaína inibe o transporte de células polimorfonucleares para locais de inflamação, afetando os fluxos de sódio e cálcio, promovendo a estabilidade da membrana. Além disso, reduz a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral- α , interleucina (IL)-1 β e IL-8 em células imunes e micróglia (WATANABE, 2022).

Os efeitos adversos incluem tonturas, distúrbios visuais, sonolência, náuseas, vômitos e alguns efeitos cardiovasculares, como bradicardia, fibrilação arterial e arritmias. (KRUSCHINSKI, 2019).

5.2.4 Levamisol

Levamisol é um repelente de insetos e imunomodulador (usado como adjuvante na terapia anticâncer). É eficaz contra a parasitose helmíntica mais prevalente, causada por *Ascaris lumbricoides*. Quanto ao seu mecanismo de ação, é um agonista da acetilcolina que atua nos receptores nicotínicos dos músculos presentes nos parasitas (mais comumente nematoides), causando contração e posterior paralisia das células musculares do parasito. Apesar de sua eficácia, pode causar distúrbios no sistema nervoso central (SNC) e gastrointestinais, bem como outros efeitos adversos, incluindo agranulocitose. A droga foi retirada do mercado norte-americano. Os efeitos adversos relatados da exposição ao levamisol apenas para fins medicinais são leves e infrequentes. Algumas possíveis reações adversas incluem náuseas, cólicas abdominais, alteração do paladar, perda de cabelo, artralgia e síndrome gripal. (BRUNT, 2017; KRUSCHINSKI, 2019; RITTER, 2020).

5.2.5 Benzocaína

A benzocaína é um anestésico local raro com solubilidade muito baixa usado como curativo em pó para úlceras cutâneas dolorosas ou como pastilha para a garganta. Tem um mecanismo de ação semelhante à lidocaína, mas difere por produzir um efeito anestésico de longa duração devido à sua liberação lenta. A benzocaína imita a COC, pois ambos são anestésicos locais do tipo éster, inibem os canais de sódio dos neurônios de impedir a transdução de sinal e induzem clinicamente a anestesia local.

A benzocaína tópica é relativamente segura e de baixo risco. No entanto, um dos efeitos colaterais que mais ameaçam a vida é a metemoglobinemia, caracterizada por cianose, hipóxia e dispneia que não melhoram com o oxigênio. Outros efeitos colaterais incluem hipotensão, bradicardia, parada cardíaca, convulsões, sonolência, tontura, edema e reações alérgicas. (KRUSCHINSKI, 2019; RITTER, 2020; SARAGHI; HERSH, 2014; SINGH, KHALILI, 2022).

5.2.6 Aminopirina

A aminopirina é um anti-inflamatório, antipirético e analgésico. A aminopirina é utilizada principalmente no tratamento de febre reumática e artrite reumatoide. Seus efeitos adversos incluem agranulocitose, anemia aplástica, discrasia sanguínea, convulsões e perda da consciência. A redução da síntese de prostaglandinas nos tecidos é o principal o mecanismo de ação dessa substância (KRUSCHINSKI, 2019; PANCHAL, 2021).

5.3 Possíveis motivos de uso dos adulterantes

5.3.1 Cafeína

A cafeína, por ser uma substância estimulante do SNC, quando adicionada à COC pode potencializar o comportamento de autoadministração da droga, causando um efeito sinérgico. A cafeína por si não possui propriedades reforçadas, mas potencializa o sistema de recompensa da COC, como fator motivacional para buscar a droga (KRUSCHINSKI, 2019; PRIETO, 2016).

A cafeína, quando associada a COC, pode induzir à ansiedade, distúrbios de humor, dependência e distúrbios de sonos. Além disso, a ingestão de cafeína está

positivamente correlacionada com transtornos por uso de substâncias e demonstrou aumentar o uso de drogas ilícitas (KRUSCHINSKI, 2019).

Ao estudar o efeito combinado da cafeína com a COC, Mehta, Jain e Bille (2004) mostraram um efeito sinérgico. As alterações hemodinâmicas sinérgicas combinadas podem afetar adversamente pessoas com doenças cardíacas, como doença arterial coronariana. Por fim, o uso combinado de cafeína e COC pode ter um risco maior de certas doenças do que a soma dos riscos adicionais considerados individualmente (COLE, 2011).

5.3.2 Fenacetina

Com a adição de fenacetina como dopante de COC, há muitas incertezas sobre o real motivo de seu uso. Um aspecto muito importante tem a ver com suas propriedades físicas, que são semelhantes à COC. Alguns autores acreditam que, por suas propriedades analgésicas, auxilia no alívio da dor que pode ocorrer após a administração da droga (KRUSCHINSKI, 2019).

Deve-se notar que a fenacetina é um analgésico e antipirético com um efeito levemente eufórico. É um derivado do paracetamol e foi retirado do mercado devido a vários efeitos colaterais adversos, como morbidade e mortalidade cardiovascular ou renal. Por estas razões, este medicamento pode aliviar a dor durante o uso de COC.

Outra complicação grave do abuso crônico de COC, relacionada à incorporação da fenacetina e anestésicos locais, é a metemoglobinemia que pode levar a hipoxemia grave, convulsões, coma e morte. Este distúrbio sanguíneo é caracterizado pela presença de metemoglobina circulante nos glóbulos vermelhos, o que prejudica a capacidade de transporte de oxigênio dos glóbulos vermelhos, levando à redução de oxigênio nos tecidos (RIBEIRO, 2019; URZOLA-ORTEGA; MENDOZA-GOEZ; ACEVEDO, 2021).

5.3.3 Lidocaína

Como a lidocaína tem propriedades semelhantes à COC, é bastante utilizado por ter propriedades anestésicas, e assim, os clientes são enganados aos confiarem em *testes de língua* para avaliar a qualidade de suas compras (KRUSCHINSKI, 2019, KUDLACEK, 2017).

A toxicidade aguda à COC em associação com lidocaína demonstrou alterações no SNC como convulsões, devido a atividade sinérgicas entre essas duas substâncias. A benzocaína oxida o ferro para férrico na hemoglobina, formando a metahemoglobina. Como não se liga ao oxigênio, a metahemoglobina diminui o fornecimento de oxigênio. Além disso, devido à depressão respiratória causada pela metahemoglobina, pode haver bradicardia no usuário e aumenta a toxicidade da COC (BARAT; ABDEL-RAHMAN, 1996; COLE, 2011; KRUSCHINSKI, 2019).

5.3.4 Levamisol

Por ser uma substância de baixo custo aquisitivo, seu uso aumenta bastante o lucro, bem como ter características físico-químicas semelhantes à COC. Além disso, como sua meia-vida excede em muito a da COC, a combinação de levamisol com COC pode prolongar a duração dos efeitos estimulantes (KRUSCHINSKI, 2019; RIBEIRO, 2019).

Levamisol foi originalmente desenvolvido como um repelente de insetos na década de 1960. Possui propriedades imunoestimuladoras que aumentam os níveis de opioides endógenos e alteram a função monoaminérgica, efeitos que podem explicar sua popularidade como adulterante da COC. A determinação de levamisol deve ser realizada na análise toxicológica de rotina das mortes por uso de COC. Seus principais efeitos colaterais são leucoencefalopatia, leucopenia, agranulocitose, hemorragia pulmonar e embolia múltipla (MARTELLO, 2017; RIBEIRO, 2019).

O levamisol é metabolizado em aminorex, que é considerado uma substância semelhante à anfetamina devido ao seu efeito no transportador de monoaminas. Assim, embora o levamisol adulterado tenha apenas efeitos moderados em tais transportadores de neurotransmissores, seu metabólito aminorex pode produzir efeitos psicoestimulantes significativos (LAPACHINSKE, 2015).

5.3.5 Benzocaína

A benzocaína e outros anestésicos locais são frequentemente usados como adulterantes para a COC porque são relativamente baratos e podem ser usados para diluir a COC e aumentar as margens de lucro. Os anestésicos locais adormecem as membranas mucosas e passam nos testes rudimentares de pureza da droga realizados pelo usuário. Esses adulterantes podem aumentar a dormência nasal que

ocorre quando a COC é inalada. Os usuários de COC podem aplicar COC na mucosa oral com a suposição de que a COC menos adulterada entorpecerá a área contatada e indicará maior pureza da COC. A benzocaína é muito mais barata e fácil de obter do que a COC, o que a torna um diluente ideal (SARAGHI, M.; HERSH, 2014; DULIN, N. S.; CATES, A. L.; CULLEN, J. M., 2022).

A benzocaína é uma substância anestésicas local de venda livre e assim como a lidocaína, causa dormência nasal quando a COC é aspirada. As reações tóxicas da benzocaína causam acidose, convulsões e arritmias em níveis de metahemoglobina acima de 50%. (CHAKLADAR, A. 2010, SARAGHI; HERSH, 2014).

5.3.6 Aminopirina

Aminopirina foi comumente encontrada em amostras de COC apreendidas. As preparações farmacêuticas são usadas como adulterantes em drogas de abuso, como a COC, para imitar as propriedades físicas e os efeitos farmacológicos das drogas, ou para mascarar a diluição pelos traficantes para aumentar o volume e os lucros das drogas (ARAUJO, 2015).

A aminopirina pode usado com medicamento antipirético e analgésico. Pode causar agranulocitose e supressão da medula óssea, diminuindo a quantidade de glóbulos brancos, podendo formar substâncias cancerígenas como as nitrosaminas (WHITE; BROWNE; NAFZIGER, 2021).

Muitas substâncias ilícitas são adulteradas para compensar a subdosagem deliberada ou para aumentar o efeito pretendido do ingrediente ativo. Esses adulterantes podem ser perigosos, causando reações cardiovasculares, neurológicas, sanguíneas ou cutâneas, ou efeitos adversos indetectáveis. Por fim, uma substância ilícita pode ser contaminada ou substituída por outra durante sua fabricação, levando a diferenças nos eventos adversos, na gravidade do evento adverso ou nas características da interação medicamentosa. Por fim, não foi encontrado nenhuma referência acerca do acesso dos traficantes aos adulterantes (KRUSCHINSKI, 2019).

6. CONCLUSÃO

As propriedades farmacológicas e as razões para o uso de adulterantes na COC variam amplamente. Dentre eles, destacam-se os anestésicos locais, analgésicos e antipiréticos, estimulantes, anti-helmínticos, anti-histamínicos e antiarrítmicos, principalmente potencializando ou imitando os efeitos das drogas.

As consequências da mistura de COC com adulterantes podem representar uma série de riscos à saúde dos usuários. Principalmente devido ao efeito sinérgico da COC e dos adulterantes quando usados em combinação, o que afeta o aumento dos efeitos tóxicos.

O presente trabalho demonstra, portanto, a importância de se compreender a presença de adulterantes em amostras de COC, no contexto da saúde pública e forense, pois ter essas informações sobre a presença desses compostos possibilita enfrentar esse problema e promover novas políticas públicas voltadas para as drogas.

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**, United States, v. 39, n. 1, p. 297-301, jan. 2014.
- ALMEIDA, D. J. C. **Análise dos adulterantes encontrados em amostras de cocaína apreendidas no Rio Grande do Norte no período de janeiro a junho de 2019**. 2019. 41 f. Monografia (Especialização) - Curso de Biomedicina, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2019.
- AMERICAN CHEMISTRY SOCIETY. **Scifinder**. Washington: CAS, 2022. Disponível em: <https://scifinder-n.cas.ez11.periodicos.capes.gov.br/searchDetail/substance/629a3611fd9ea14f5453bfc2/substanceDetails>. Acesso em: 03 junho 2022.
- ANTONIO, A. S. **Análise de cocaína e “crack” apreendidos no estado do Amazonas por CG/MS e EAA**. 2011. ed. Manaus: Universidade Federal do Amazonas, 2012. 22 p.
- ARAUJO, W. *et al.* Development of an electroanalytical method for the quantification of aminopyrine in seized cocaine samples. **Microchemical Journal**, United States, v. 121, p. 213-218, jul. 2015.
- BARAT, S. A.; ABDEL-RAHMAN, M. S. Cocaine and lidocaine in combination are synergistic convulsants. **Brain Research**, Netherlands, v. 742, n. 1-2, p. 157-162, dez. 1996.
- BASTOS, F. I. P. M. *et al.* (Org.). **III Levantamento Nacional sobre o uso de drogas pela população brasileira**. Rio de Janeiro: FIOCRUZ/ICICT, 2017. 528 p.
- BORTOLOTTI, F. *et al.* Toxicokinetics of Cocaine and Metabolites: the forensic toxicological approach. **Current Medicinal Chemistry**, Netherlands, v. 19, n. 33, p. 5658-5663, nov. 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)**. 2011. 174 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Química, Universidade de Brasília, Brasília, 2011.
- BROSÉUS, J. *et al.* Qualitative, quantitative and temporal study of cutting agents for cocaine and heroin over 9 years. **Forensic Science International**, Netherlands, v. 257, p. 307-313, dez. 2015.
- BRUNT, T. M. Adverse effects of levamisole in cocaine users: a review and risk assessment. **Arch. Toxicol.**, Germany, v. 91, n. 6, p. 2303-2313, mar. 2017.

CALIGIORNE, M. S., MARINHO, A. P. Cocaína: aspectos históricos, toxicológicos e analíticos – uma revisão. **Revista Criminalística e Medicina Legal**, Brasil, v.1, n.1, p. 34-45, 2016.

CARVALHO, V. M. Drogas: descriminalização? In: ALVINO, A. S; SHECAIRA S. S. **Criminologia e os problemas da atualidade**. 1 ed. São Paulo: Atlas; 2018.

CASTRO, R. A. *et al.* Crack: pharmacokinetics, pharmacodynamics, and clinical and toxic effects. **Revista Médica de Minas Gerais**, [S.L.], v. 25, n. 2, p. 253-259, 2015.

CASTRO-NETO, A. G. Avaliação da composição química de pastas-base de cocaína apreendidas em Recife – PE. **Revista Brasileira de Criminalística**, Recife, v. 8, n. 1, p. 24-30, 2019.

CHAKLADAR, A. *et al.* White powder, blue patient: methaemoglobinaemia associated with benzocaine-adulterated cocaine. **Resuscitation**, United Kingdom, v. 81, n. 1, p. 138-139, jan. 2010.

CHEMICALBOOK. **Aminopyrine**. 2022. Disponível em: https://www.chemicalbook.com/ProductList_En.aspx?kwd=aminopyrin. Acesso em: 03 nov. 2022.

CHEMICALBOOK. **Benzocaine**. 2022. Disponível em: https://www.chemicalbook.com/ProductList_En.aspx?kwd=benzocaine. Acesso em: 03 nov. 2022.

CHEMICALBOOK. **Caffeine**. 2022. Disponível em: https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB0202769.htm. Acesso em: 03 nov. 2022.

CHEMICALBOOK. **Levamisole**. 2022. Disponível em: https://www.chemicalbook.com/ProductList_En.aspx?kwd=levamisole. Acesso em: 03 nov. 2022.

CHEMICALBOOK. **Lidocaine**. Disponível em: https://www.chemicalbook.com/ProductList_en.aspx?kwd=lidocaine. Acesso em: 03 nov. 2022.

CHEMICALBOOK. **Phenacetin**. 2022. Disponível em: https://www.chemicalbook.com/ProductList_En.aspx?kwd=phenacetin. Acesso em: 03 nov. 2022.

COLE, C. Adulterants in illicit drugs: a review of empirical evidence. **Drug Testing and Analysis**, United States, p. 89-96, fev. 2011.

COSTA, J. L. *et al.* **Toxicologia forense**. [São Paulo]: Editora Blucher, 2018. E-book. ISBN 9788521213680. Disponível em: <https://app.minhabiblioteca.com.br/#!/books/9788521213680/>. Acesso em: 09 nov. 2022.

CUNHA, K. F. **Determinação de levamisol em amostras de cocaína na cidade de Campinas e região**. 2013. 55 f. TCC (Graduação) - Curso de Farmácia-Bioquímica, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2013.

DIAS, M. L. **Uso de drogas ilícitas entre acadêmicos de enfermagem: uma revisão de literatura**. 2018. 39 f. TCC (Graduação) - Curso de Enfermagem, Universidade Federal de Mato Grosso, Sinop, 2018.

DORTA, D. J. *et al.* (Org.). **Toxicologia Forense**. São Paulo: Blucher, 2018.

DUARTE, C. E.; MORIHISA, R. S. Texto adaptado do original do curso **Prevenção do uso indevido de drogas: Capacitação para Conselheiros Municipais**. 3 ed. – Brasília: Ministério da Justiça. Secretaria Nacional de Políticas sobre Drogas - SENAD, p.347 / 355 - 2012.

DULIN, N. S.; CATES, A. L.; CULLEN, J. M. A Case of Suspected Cocaine Adulterant-Associated Methemoglobinemia in the United States. **Cureus**, United States, v. 7, n. 14, p. 27362-27366, 27 jul. 2022.

FERREIRA, B. A. M. *et al.* Uso e abuso da cocaína: efeitos neurofisiológicos. **Ciências Biológicas e de Saúde Unit**, Alagoas, v. 4, n. 2, p. 359-370, nov. 2017.

FERREIRA, N. G. Investigação de adulterantes em amostras de cocaína apreendidas na região de Araçatuba no período de 2014 a 2015. **Revista Brasileira de Criminalística**, Brasil, v. 8, n. 1, p. 54-61, mar. 2019.

FERREIRA, P. E. M., MARTINI, R. K. Cocaína: lendas, história e abuso. **Rev. Bras. Psiquiatr.** Porto Alegre, v. 23, n. 2, p. 96-99, 2001.

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

GAD, S.C. Phenacetin. **Encyclopedia Of Toxicology**, United States, p. 862-864, 2014. Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-12-386454-3.00900-3>.

GIL, A. C. **Como Elaborar Projetos de Pesquisa**. [São Paulo]: Grupo GEN, 2022. E-book. ISBN 9786559771653. Disponível em: <https://app.minhabiblioteca.com.br/#/books/9786559771653/>. Acesso em: 30 out. 2022.

GOLDSTEIN, R. A. *et al.* Cocaine: history, social implications, and toxicity. **Seminars In Diagnostic Pathology**, United States, v. 26, n. 1, p. 10-17, fev. 2009.

GRINSPOON, L. *et al.* Coca and cocaine as medicines: an historical review. **Journal Of Ethnopharmacology**, Netherlands, v. 3, n. 2-3, p. 149-159, mar. 1981.

HAAS, L. F. Coca shrub (*Erythroxylum coca*). **Journal Of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, United Kingdom, v. 59, n. 1, p. 25-25, jul. 1995.

KIM, J. H., *et al.* Evaluation of Lidocaine and Metabolite Pharmacokinetics in Hyaluronic Acid Injection. **Pharmaceutics**, Switzerland, v. 13, n. 2, p. 203-219, fev. 2021.

KRAUS, L. *et al.* Drug Use Patterns and Drug-Related Disorders of Cocaine Users in a Sample of the General Population in Germany. **European Addiction Research**, München, v. 13, n. 2, p. 116-125, mar. 2007.

KRUSCHINSKI, T. **Levantamento dos principais adulterantes encontrados em amostras de cocaína: uma revisão de escopo**. 2019. 63 f. TCC (Graduação) - Curso de Universidade Federal de Santa Catarina, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2019.

KUDLACEK, O. *et al.* Cocaine adulteration. **Journal Of Chemical Neuroanatomy**, Netherlands, v. 83-84, p. 75-81, out. 2017.

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

LAVILLE, C. ; DIONNE, J. **A construção do saber: manual de metodologia da pesquisa em ciências humanas**. Belo Horizonte: UFMG, 1999.

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

MALHOTRA, N. **Pesquisa de marketing**. 3.ed. Porto Alegre: Bookman, 2001.

MARTELLO, Simona *et al.* Levamisole in Illicit Trafficking Cocaine Seized: A One-Year Study. **Journal of Psychoactive Drug**, United States, v. 49, n. 5, p. 408-412, ago. 2017.

MAURINA, L. R. C. *et al.* Habilidades Sociais e o Abuso de Drogas no Contexto Familiar. **Revista de Psicologia da IMED**, v.4, n.2, p.715-722, 2012.

MEHTA, Mahaveer C.; JAIN, Abnash C.; BILLIE, Mike. Effects of cocaine and caffeine alone and in combination on cardiovascular performance. **International Journal of Cardiology**, United States, v. 97, n. 2, p. 225-232, nov. 2004.

NASCIMENTO, R. F. *et al.* **Cromatografia gasosa: aspectos teóricos e práticos**. Fortaleza: Imprensa Universitária, 2018. 335 p.

NASSAJI, H. Qualitative and descriptive research: Data type versus data analysis. **Language Teaching Research**, United Kingdom, v. 19, n. 2, p. 129-132, ago. 2015.

NEVES, G. de O. **Caracterização de amostras de cocaína apreendida pela polícia civil do estado de Rondônia**. 2013. 80 f. Dissertação (Mestrado em Desenvolvimento Regional e Meio Ambiente) - Programa de Pós-Graduação em

Desenvolvimento Regional e Meio Ambiente (PGDRA), Fundação Universidade Federal de Rondônia (UNIR), Porto Velho, 2013.

OLIVEIRA, A. C. **Caracterização de amostras de cocaína apreendidas no município de Diamantina, Minas Gerais**. 2017. 109 p. Dissertação (Mestrado Profissional) – Programa de Pós-Graduação em Saúde, Sociedade e Ambiente, Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, Diamantina, 2017.

DINIS-OLIVEIRA, R. J.; OLIVEIRA, N. G. Drugs of abuse from a different toxicological perspective: an updated review of cocaine genotoxicity. **Archives Of Toxicology**, Germany, v. 92, n. 10, p. 2987-3006, ago. 2018.

OLSON, K. R. *et al.* **Manual de Toxicologia Clínica**. 6. ed. Porto Alegre: The McGraw-Hill Global Education Holdings, 2014. Tradução: Denise Costa Rodrigues, Maria Elisabete Costa Moreira.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE: **Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10: Descrições Clínicas e Diretrizes Diagnósticas**. Tradução: Dorgival Caetano, 1ª ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 69-82, 1993.

PANCHAL, J. *et al.* A Review: why aminopyrine banned? **Scholars Academic Journal of Pharmacy**, India, v. 10, n. 1, p. 24-27, jan. 2021.

POLÍCIA FEDERAL. **Diretoria de Investigação e Combate ao Crime Organizado - DICOR**. 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/pf/pt-br/aceso-a-informacao/estatisticas/diretoria-de-investigacao-e-combate-ao-crime-organizado-dicor>. Acesso em: 06 jul. 2022.

PRIETO, J. P. *et al.* Caffeine, a common active adulterant of cocaine, enhances the reinforcing effect of cocaine and its motivational value. **Psychopharmacology**, United States, v. 233, n. 15, p. 2879-2889, jun. 2016.

PRINZLEVE, M. *et al.* Cocaine Use in Europe – A Multi-Centre Study: patterns of use in different groups. **European Addiction Research**, Switzerland, v. 10, n. 4, p. 147-155, 2004.

RANG, H. P. *et al.* **Rang & Dale: farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. 1939 p. Tradução de: Gea Consultoría Editorial.

RIBEIRO, M. *et al.* Adulterants in crack cocaine in Brazil. **Trends In Psychiatry and Psychotherapy**, Brazil, v. 41, n. 2, p. 186-190, jun. 2019.

RITTER, J. M. **Rang & Dale Farmacologia**. [São Paulo]: Grupo GEN, 2020. 9788595157255. Disponível em: <https://app.minhabiblioteca.com.br/#!/books/9788595157255/>. Acesso em: 31 out. 2022

SANT'ANA, L. D'Oliveira. **Comparação de métodos de análises para avaliação do perfil químico de amostras de cocaína apreendidas no estado do Rio de Janeiro**. 165 f. Tese (Doutorado em Química). Instituto de Química, Departamento

de Química Orgânica, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2019.

SANT'ANA, L. *et al.* Evaluation of cocaine samples seized in the streets of the state of Rio de Janeiro, Brazil. **Química Nova**, Brazil, v. 42, n. 4, p. 379-386, mar. 2019.

SANTIAGO, A. S., MELO, N. E. M. M. Levantamento de dados de adulterantes e diluentes encontrados em amostras como cocaína apreendidas e encaminhadas à sede capital da PEFOCE em 2016. **Revista Intertox de Toxicologia, Risco Ambiental e Sociedade**, Brazil, v. 11, n. 3, p. 16-31, out. 2018.

SARAGHI, M.; HERSH, E. V. Potential diversion of local anesthetics from dental offices for use as cocaine adulterants. **The Journal of The American Dental Association**, United States, v. 145, n. 3, p. 256-259, mar. 2014.

SILVA, C. G. *et al.* Adulterants identified in cocaine commercialized in Piauí - PI: a qualitative analysis of its toxicological potential. **Research, Society and Development**, Brazil, v. 9, n. 11, p. e2259119713, 2020.

SILVA, C. G. *et al.* Adulterantes identificados na cocaína comercializada no Piauí - PI: uma análise qualitativa do seu potencial toxicológico. **Research, Society and Development**, Brazil, v. 9, n. 11, p. 1-12, 12 nov. 2020.

SINGH, R.; KHALILI, Y. A. **Benzocaine**. 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541053/>. Acesso em: 30 outubro 2022.

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 & Justice**, United Kingdom, v. 56, n. 2, p. 73-79, mar. 2016.

SUDO, J. T. C. **Determinação de cocaína e seus adulterantes empregando Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas (GC-MS)**. 2020. 99 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Química, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2020.

SWGDRUG - **Scientific working group for the analysis of seized drugs recommendations**. United States Department of Justice Drug Enforcement Administration. Washington, 2014. Disponível em <<http://www.swgdrug.org/Documents/SWGDRUG%20Recommendations%20Version%207-0.pdf>>. Acesso em 06 jul. 2022.

UNODC. World **Drug Report 2019 Book 4 Drug market trends: cocaine amphetaminetype stimulants**. Vienna, 2021.

URSITTI, F. *et al.* Confirmation of Cocaine Use During Pregnancy: a critical review. **Therapeutic Drug Monitoring**, United States, v. 23, n. 4, p. 347-353, ago. 2001.

URZOLA-ORTEGA, J.; MENDOZA-GOEZ, L.; ACEVEDO, D. Personal Doses of Cocaine and Coca Paste are Adulterated in Cartagena de Indias (Colombia). **The Scientific World Journal**, United Kingdom, v. 2021, p. 1-7, mai. 2021.

WATANABE, T. Intravesical indwelling lidocaine-releasing devices for IC/BPS (Review). **World Academy of Sciences Journal**, United Kingdom, v. 4, n. 4, p. 1-7, ago. 2022.

WHITE, C. M.; BROWNE, T.; NAFZIGER, A. N. Inherent Dangers of Using Non-US Food and Drug Administration-Approved Substances of Abuse. **The Journal of Clinical Pharmacology**, United States, v. 61, n. 2, p. 129-141, ago. 2021.

WILLSON, C. The clinical toxicology of caffeine: A review and case study. **Toxicology Reports**, Netherlands, v. 5, n. 1, p. 1140-1152, nov. 2018.

ZACCA, J. J. *et al.* **Brazilian Federal Police drug chemical profiling — The PeQui Project**. Science & Justice, United Kingdom, v. 54, n. 4, p. 300-306, jul. 2014.