ASPECTOS FORENSES E ANALITICOS DA EXPOSIÇÃO A COCAÍNA

HANNAH SABRINA MASCARENHAS MATOS

ISABELA RIBEIRO CAMARGO

VITÓRIA APARECIDA MENESES DO CARMO

Orientador: Prof. Erasmo Soares da Silva

SÃO PAULO

2021

RESUMO

A cocaína é um éster do ácido benzoico e seu uso vem sendo relatado há séculos. Com o avanço de novas descobertas e maiores modernizações, tornou-se uma droga de abuso da qual seu uso cresce cada vez mais, se tornando assim, uma problemática social devido aos números de óbitos relacionados a mesma. O objetivo central do trabalho é apresentar as diferentes técnicas de análises toxicológicas comumente utilizadas na detecção e/ou quantificação da cocaína em matrizes biológicas, com finalidade forense, tais como imunoensaio, cromatografia gasosa, eletroforese capilar, dentre outras.

Palavras-chave: Cocaína. Drogas. Métodos analíticos. Toxicologia forense.

INTRODUÇÃO

A toxicologia é o ramo da ciência desenvolvida para o estudo das intoxicações que analisa os efeitos adversos ocasionados nos organismos vivos devido a exposição a agentes tóxicos, sendo esses, substâncias químicas orgânicas ou inorgânicas. A aplicação da toxicologia para os propósitos da lei é denominada toxicologia forense, e uma de suas principais atribuições é a identificação de substâncias, como as drogas de abuso, que possam ter contribuído com o contexto da morte de um indivíduo. (CASTELARI et al, 2018; LISBOA, 2016; JESUS; SILVA, 2021; PRITSCH, 2020).

Entre as drogas de abuso mais rotineiramente avaliadas na área forense está a cocaína; o principal alcaloide natural extraído das folhas de *Erythroxylum coca*, planta nativa da América do Sul. (FERREIRA; MARTINI, 2001). O consumo humano dessa substância é relatado há séculos e tem sua provável origem nas regiões do Equador e Peru. (DINIS-OLIVEIRA et al., 2012).

A substância tem como principal efeito a alteração dos níveis de consciência, mudando o curso do pensamento e comportamento social, gerando assim, a relação entre o abuso da droga e os aspectos sociais. (LIMA *et al.*, 2008) A alteração comportamental do usuário acarreta conflitos nas mais diversas áreas da vida do usuário, e a necessidade descontrolada pelo consumo da droga, em alguns casos, leva o indivíduo a praticar atividades ilegais como furtos e roubos para financiar o uso da droga. (MUAKAD, 2012; MAURINA et al., 2012)

A toxicologia forense, quando em conjunto a perícia criminal, possibilita a investigação de crimes. A investigação das substâncias deve ser realizada por profissionais eficientes, os quais devem seguir protocolos específicos, coletando a maior quantidade de evidências possíveis para um laudo pleno e categórico, e desta forma, conceder a mais justa resolução para a saúde pública e sociedade em geral. (SILVA, 2021)

Existem técnicas analíticas que identificam e quantificam a cocaína e seus produtos de biotransformação nas matrizes biológicas, desde os testes de triagem como os

imunoensaios, até os testes com alta sensibilidade e detecção dos compostos em diferentes matrizes biológicas. (OGA *et al.*, 2008; ROMÃO *et al*., 2011; PENTEADO et al., 2008; PERES, 2002)

Considerando este cenário, o presente trabalho tem como objetivo apresentar as principais características da cocaína e as técnicas e metodologias mais amplamente utilizadas para a sua identificação no contexto forense. A metodologia utilizada foi a pesquisa bibliográfica, que se constitui na pesquisa de material já desenvolvido e publicado em livros, revistas e bases eletrônicas de dados.

METODOLOGIA

Este estudo caracteriza-se como revisão de literatura. Para o seu desenvolvimento foi realizada uma pesquisa da literatura existente de artigos científicos e materiais em língua portuguesa, inglesa e espanhola, nas bases de dados eletrônicos Scientific Electronic Library Online (SciELO), PUBMED, Google acadêmico, em periódicos científicos disponíveis em sites de universidades, com os descritores: Cocaína; Toxicologia Forense; Métodos analíticos; Droga de abuso; e seus correspondentes. Assim como informações de instituições ou organizações relevantes como o Ministério da Saúde (MS) e a Organização Mundial da Saúde (OMS) e livros associados ao tema.

Foram selecionadas as publicações realizadas a partir de 2010 preferencialmente, com exceção de artigos de fundamental impacto sobre o tema proposto.

REVISÃO DE LITERATURA

Cocaína

A cocaína (COC) é o nome popular da benzoilmetilecgonina (BZE), o principal alcaloide natural extraído das folhas da *Erythroxylum coca,* uma espécie de planta nativa da América do Sul. Dos alcaloides encontrados na planta (cafeína, nicotina, morfina, cocaína, tiamina e riboflavina), a COC representa 80%, sendo o alcaloide de maior concentração. (FERREIRA; MARTINI, 2001) Sua fórmula molecular é C17H21NO4, e apresenta peso molecular de 303,36 g/mol^{-1}. É um éster do ácido benzoico e uma base nitrogenada, sendo assim, é insolúvel em água e excessivamente solúvel em álcool, éter e acetona. (DRAKE; SCOTT, 2018)

Também conhecida como “coca”, a planta cresce em forma de árvores ou arbustos em clima quente e úmido e em altitudes entre 450 e 1.800 metros acima do nível do mar. É comumente encontrada na região leste dos Andes e acima da Bacia Amazônica, principalmente pelo clima favorável ao seu crescimento. Suas folhas são pequenas, esbranquiçadas e geralmente aparecem agrupadas em talos de até sete folhas. (FERREIRA; MARTINI, 2001)

Conteúdo histórico

O consumo humano de substâncias à base de cocaína retorna a um passado longínquo rodeado de lendas sobre o surgimento da droga. O uso dessa substância psicotrópica com efeito simpaticomimético, vem sendo relatado há séculos. Sua origem é fortemente relacionada aos Incas há milhares de anos, em decorrência das múmias encontradas envoltas com a substância nas regiões do Equador e Peru. (DINIS-OLIVEIRA et al., 2012)

Evidências arqueológicas apontam que a coca possuía valores culturais e mitológicos para os povos antigos das regiões andinas. As folhas eram geralmente utilizadas em rituais religiosos, cerimônias, sacrifícios e mascadas pelos índios peruanos em meados de 3.000 a.C. O ato de mascá-las foi passado através de povos nativos da região da América Central, que perceberam que a substância quando misturada com vegetais propiciava certos estímulos, além de promover ausência da sensação de

fome, entorpecimento à dor, e disposição para as longas caminhadas que eram realizadas durante o período de migração. (MUAKAD, 2012)

A cocaína começou a ser explorada na medicina quando químicos alemães conseguiram o extrato da folha, o *erythroxylene*, e posteriormente o isolamento de seus alcaloides. (FERREIRA; MARTINI, 2001) O jovem oftalmologista Carl Koller, foi o responsável por identificar, em 1884, que a cocaína poderia auxiliar na realização de cirurgias oftalmológicas porque possuía efeitos anestésicos, concedendo assim uma grande contribuição para a medicina. (WINEK, 1979)

Aspectos Sociais

O uso abusivo de drogas lícitas e ilícitas vem sendo foco de grande preocupação mundial, sendo considerado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma doença crônica e recorrente, com sérias consequências pessoais e sociais. (MEDEIROS et al, 2013) Em 2018, estima-se que pelo menos 20 milhões de pessoas consumiram algum tipo de droga ao menos uma vez, segundo levantamento realizado pelo World Drug Report 2021 (Relatório de Drogas Mundial 2021). Esse número caracteriza 0,4% da população mundial, com a maior porcentagem do consumo de droga sendo na Oceania (principalmente na Austrália e Nova Zelândia). As Américas (norte, sul e central) também se encontram acima da média global. (UNODC, 2021)

O uso excessivo e recorrente da cocaína tem sido frequentemente abordado em estudos científicos em diversos países. A relação do abuso da droga com os aspectos sociais acontece principalmente porque a substância age no rebaixamento dos níveis de consciência e, consequentemente, altera o curso de pensamento e comportamento social de quem a consome. (LIMA *et al.*, 2008)

A alteração comportamental e mudanças bruscas de humor, levam o indivíduo a conflitos pessoais e interpessoais que acarretam prejuízos no âmbito familiar e social, como ruptura em relações, perda de emprego e fracasso em atividades acadêmicas. (MAURINA et al., 2012)

No início da utilização da droga as sensações são boas e satisfatórias, mas diminuem conforme o uso contínuo. Dessa maneira, é comum que o usuário persista no consumo para alcançar as sensações iniciais, o que acaba aumentando o uso da

droga até o momento em que se perde o controle. A necessidade quase desenfreada do consumo leva o usuário a um rombo financeiro para suprir o vício pela substância, e a fim de conseguir dinheiro para comprar a droga, ele pode realizar a venda de bens e até, em alguns casos, optar por exercer atividades ilegais, como furtos e roubos. (MUAKAD, 2012)

Consumo e exportação

O relatório Mundial sobre Drogas, divulgado pela Organização das Nações Unidas (ONU) em 2013, aponta que o consumo da cocaína aumentou em todo território brasileiro dentre os últimos anos. Em relação aos estudantes universitários, a porcentagem de prevalência anual do uso da substância chega a 3%, e da população geral é estimada em 1,75% (UNODC, 2013). Segundo um estudo realizado em 2014 pela Revista FAPESP, a região Sudeste brasileira possui o maior índice de consumidores de cocaína, chegando a 45% dos usuários. (ANDRADE, 2014)

A produção da cocaína no mundo é limitada em três países, Bolívia, Colômbia e Peru, todos localizados na América do Sul. Para a distribuição da droga, os estados conhecidos como “países de trânsito” facilitam o transporte e funcionam como ponte para o tráfico. A África do Sul além de ser um país de trânsito para exportação ilegal da substância para a Europa, Ásia e até América do Norte, também apresenta crescente demanda no consumo de cocaína por parte da sua população. (SAMPO, 2019)

Desde 1970 no Brasil, a tríplice fronteira amazônica lida com as redes internacionais de tráfico de drogas. Chegaram a sair do país, via aeroporto, mais de uma tonelada de cocaína anualmente, segundo um relatório oficial datado no ano de 1973. Moradores da região, acusam os cidadãos peruanos de serem os principais responsáveis na produção da droga que abastece organizações espalhadas pela América Latina. Operadores de segurança e justiça do Brasil reforçam a responsabilidade do Peru quanto à produção, mas advertem sobre o fato de haver organizações dos três países envolvidos no financiamento para a produção da droga. (PAIVA, 2018)

A cocaína, antes de ser comercializada, passa por processos que adicionam adulterantes (aditivos que potencializam os efeitos e aumentam a toxicidade da

droga), ou diluentes (material inativo que diminui o efeito da droga e/ou custo financeiro de produção), na sua composição. Esses promovem a baixa concentração de cocaína e, consequentemente, não permitem que a substância seja comercializada ou traficada em sua forma pura. (MARCELO, 2017)

Toxicocinética da cocaína

Absorção e distribuição

A cocaína possui fácil absorção em grande parte das vias onde é possível sua administração. É de extrema importância conseguir determinar essas vias para ser possível caracterizar a velocidade de ação da droga, a concentração sanguínea e a duração do efeito euforizante. Dependendo da via onde a substância é administrada, os seus efeitos psicoativos demoram entre oito segundos e 30 minutos para iniciarem, e podem permanecer por cinco a 90 minutos. Quanto mais rápido se iniciam os efeitos e maior o seu tempo de duração, a probabilidade de dependência e abuso aumentam consideravelmente. (CASTRO et al, 2015)

A via de administração mais utilizada é a intranasal, com a droga na forma de cloridrato, onde a produção ocorre a partir da formação de um pó branco, que é resultado da junção de pasta de coca com ácido clorídrico (Hcl). Esse pó é aspirado via nasal ou, se dissolvido em água, pode ser administrado via endovenosa através de injeções subcutâneas com o auxílio de agulhas e seringas. (FERREIRA; MARTINI, 2001)

A via pulmonar é um meio comumente utilizado para administração da cocaína. Para que essa seja inalada, ocorre a mistura da pasta de coca com bicarbonato de sódio ou amônia, que são liquefeitos e aquecidos até que se formem cristais. Com o auxílio de cachimbos, são novamente aquecidos e fumados ou inalados através do vapor. (FERREIRA; MARTINI, 2001; FABRI *et al.,* 2011)

Em contexto histórico, a via oral é a forma de administração mais antiga, com as folhas sendo mastigadas com cinzas ou bicarbonato de sódio, para que sua absorção seja realizada na mucosa da cavidade oral, já que a mesma só é realizada em pH

alcalino. Outra forma de consumo oral, é por chá, conhecido popularmente como “chá de coca”. (BARRETO, 2013)

A concentração de cocaína nas folhas de coca é de menos de 2%, tornando a absorção muito lenta e podendo levar mais de uma hora. Sendo que, em média, apenas 25% do composto chega ao cérebro e 75% é metabolizado de forma rápida na região hepática. Na via intranasal, o cloridrato em forma de pó é absorvido pela mucosa nasal, seus efeitos surgem cerca de 35 minutos após seu uso, possuindo uma biodisponibilidade de 30%. Quanto ao uso da droga pelas vias pulmonares, quando o composto é aquecido e fumado, apresenta efeito em menos de 10 segundos e com duração de 5 a 10 minutos, com 20 a 85% de substância ativa. A via de maior risco a ser utilizada é a endovenosa, pois além de ser uma possível forma de transmissão de infecções quando agulhas e seringas são compartilhadas, apresenta uma biodisponibilidade de 100% em um curto tempo de 30 a 45 segundos após o uso. (BARRETO, 2013; SILVA *et al.,* 2015)

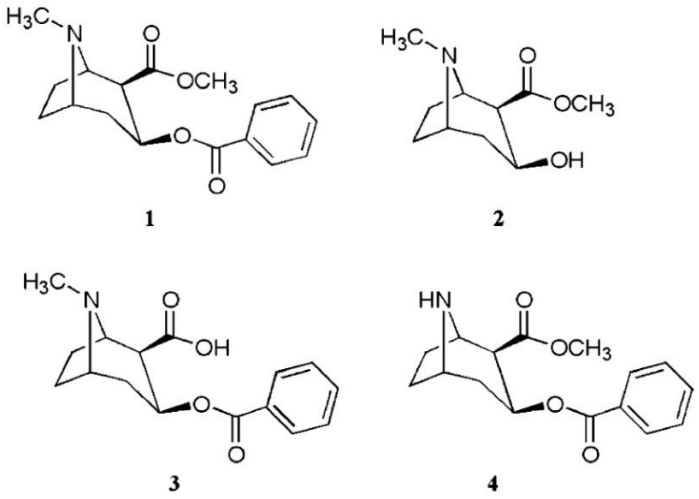
A cocaína possui um pKa de 8.6, sendo considerada uma base fraca. Sua forma básica atravessa de maneira rápida e eficiente as membranas celulares, através do sangue ou da fumaça que chega aos pulmões. É possível encontrar níveis da droga apenas 30 segundos após ser administrada por via endovenosa, e 5 segundos depois, caso a substância tenha sido consumida através da via respiratória (ato de fumar), os efeitos começam a aparecer. (LIZASOAIN, 2002)

Como a absorção da cocaína no organismo está diretamente relacionada a via de administração, os picos plasmáticos que são produzidos depois que a droga é administrada variam de acordo com a escolha da via para uso da droga. Outros fatores que interferem diretamente na absorção são a quantidade e a frequência com que as doses são administradas. Normalmente, as doses de cocaína possuem um alcance de 0.2 a 4 mg/Kg, e concentrações plasmáticas cujo alcance varia de 50 a 2000 ng/ml ou mais, podendo sofrer variações. (LIZASOAIN, 2002; FABRI *et al.,* 2011)

Biotransformação e excreção

Após ingerida, a cocaína passa pelo processo de biotransformação dentro do organismo, no qual resulta em metabólitos relativamente mais hidrofílicos que o composto parental. Esse processo, que depende de fatores genéticos e adquiridos, gera três principais produtos da cocaína, que são norcocaína, (NCOC) benzoilecgonina (BE) e ecgonina metil éster (EME) presentes na figura 1. (CAMPESTRINI, 2015; ZUCOLOTO, 2018)

Figura 1. Cocaina (1) e seus metabólitos éster metílico de ecgonina (2) benzoilecgonina (3), e norcocaína (4).



Fonte: (CARRERA *et al.*, 2004)

A norcocaína é o produto resultante de uma N-desmetilação mediada pelo sistema enzimático do citocromo p-450. Apenas 2 a 6% da cocaína é biotransformada em NCOC, sendo esse, o produto de menor quantidade a ser formado, mas que em contrapartida possui destaque por ser o único produto de biotransformação biologicamente ativo. Essa substância é capaz de gerar efeitos tóxicos no Sistema Nervoso Central (SNC), já que atravessa facilmente a barreira hematoencefálica. (ZUCOLOTO, 2018)

Responsável por representar cerca de 90% da biotransformação da cocaína e de 29 a 45% da excreção urinária, a benzoilecgonina é formada por hidrólise espontânea ou por reação catalisada pelas carboxilesterases. É um vasoconstritor que, diferente da NCOC, não atravessa a barreira hematoencefálica com facilidade e é possível que

parte da sua biotransformação ocorra na cocaína já presente no SNC. (ZUCOLOTO, 2018; FIORENTIN, 2017)

A formação de ecgonina metil éster ocorre pela hidrólise do grupo benzoato da cocaína por ação de colinesterases plasmáticas e hepáticas. Essa substância, que não possui facilidade para atravessar a barreira hematoencefálica, possui pouca ou nula atividade farmacológica e é responsável por 32 a 49% da excreção urinária da droga. (ZUCOLOTO, 2018; CASTRO *et al.,* 2015)

Toxicodinâmica

O mecanismo de ação da cocaína está relacionado a sua atuação no sistema nervoso central (SNC), a substância atua bloqueando a recaptação da dopamina (DA), noradrenalina (NOR) e serotonina (5-HT). (CARVALHO, 2013) A dopamina, que em condições normais é um neurotransmissor com um papel importante no sistema de recompensa, atua estimulando o receptor pós-sináptico e sendo reabsorvido pela membrana pré-sináptica. (LEITE, 2013) É esse bloqueio que disponibiliza o acúmulo de dopamina na fenda sináptica, e por consequência, causa ao indivíduo alterações comportamentais, além do sentimento de euforia e prazer através do uso da droga. (SILVA, 2021; LEITE, 2013).

O mecanismo, que amplia o estado de vigília e apressa as funções fisiológicas do usuário de cocaína, ocorre de maneira parecida no sistema adrenérgico, onde os metabólitos da cocaína agem impossibilitando a recaptação de epinefrina e norepinefrina na célula pré-sináptica, o que acarreta o aumento das substâncias na fenda sináptica. E no sistema serotoninérgico, a droga inibe a recaptação de serotonina, isso expande sua concentração na fenda sináptica e gera efeitos psicomiméticos e alucinatórios, que explicam as alterações motoras nas pessoas intoxicadas. (SILVA, 2021)

Overdose

Overdose tem por definição o uso de qualquer droga em quantidades suficientes parar gerar efeitos adversos agudos físico e mentais, com consequente aumento de estimulação central e simpática. A overdose pode ser intencional ou acidental, assim como pode, ou não, levar o indivíduo a óbito. Quando ocasionada pelo uso de cocaína

é considerada uma emergência médica, e o paciente pode apresentar psicose aguda ou comportamento maníaco com agitação, paranoia e pânico, além de alucinações táteis e visíveis, como sinais clínicos. Os sinais físicos da overdose podem ser de âmbito neurológico, cardiovascular ou respiratório, onde o paciente pode sofrer com tremores e convulsões, taquicardia, fibrilação ventricular devido a contração prematura, falência cardíaca decorrente dos efeitos tóxicos diretos da cocaína no miocárdio, edema pulmonar, colapso respiratório, além de hipertemia, coma e paralisia flácida. (MACÊDO, 2005)

O uso de drogas é considerado um problema de saúde pública que possui complicações médicas e psiquiátricas, com índices elevados de morbidade e mortalidade. (SILVA, 2009) Em relação a cocaína, a dose letal para humanos pode variar de 1,0 a 5,0 g, e em indivíduos farmacodependentes, a média de uso pode ser de 4 a 5 g por semana. Esses valores sofrem variação porque existem usuários que sofrem os efeitos tóxicos com doses menores, assim como os que suportam doses maiores da droga. O indivíduo que recebe a dose letal, que leva a overdose, sofre com os sintomas clínicos provenientes dessa emergência médica, até ir a óbito em razão de parada cardiorrespiratória. (ZORZETTO, 2007)

Toxicologia forense

A toxicologia é o ramo da ciência desenvolvido para o estudo das intoxicações, sendo responsável pela identificação e quantificação de efeitos adversos causados pela exposição a agentes tóxicos, esses, podem ser substâncias químicas orgânicas ou inorgânicas. (CASTELARI *et al*, 2018)

Por conseguinte, a Toxicologia Forense (TF) tem por definição a aplicabilidade da toxicologia em auxílio médico-legal para os propósitos da lei. O intuito da TF é esclarecer indagações de processos judiciais, agindo na identificação de substâncias que possam estar relacionadas a danos à saúde de indivíduos, auxiliando na elucidação de crimes, através da interpretação dos resultados disponíveis relacionados ao contexto investigado. (LISBOA, 2016; JESUS; SILVA, 2021; PRITSCH, 2020)

Dentre suas principais áreas de atuação, tem-se a toxicologia da investigação da morte, ou *post mortem,* quando há suspeitas que relacionam a causa da morte de um

indivíduo com o uso de substâncias tóxicas, *e a ante mortem,* que é responsável pela análise de amostras biológicas de indivíduos vivos, cujo consumo de substâncias tóxicas pode estar relacionado a fatos de interesse forense. (PRITSCH, 2020)

Tipos de amostras utilizadas (*ante mortem e post mortem)*

A toxicologia forense pode ser aplicada em casos *ante mortem* e *post mortem* para analisar a concentração das substâncias no organismo que possam ter causado efeitos nocivos. (LISBOA, 2016)

A finalidade analítica da cocaína na criminalística inclui três situações: direção perigosa, clínica médico-legal e tanatologia (análises post mortem). Em casos de *ante mortem* (realizado quando ainda vivo) as matrizes mais utilizadas são sangue e urina. Em análises post mortem (período posterior à morte) o fígado, urina e sangue são as matrizes biológicas mais empregadas. O fluido oral e cabelo, devido a sofisticação das tecnologias são comumente utilizados como matrizes alternativas na identificação de substâncias. (MARTINIS *et al.*, 2018)

Cadeia de custódia e seleção das matrizes biológicas

Para garantir a integridade e preservar a originalidade da amostra, a cadeia de custódia (CC), é um conjunto de processos que deve ser aplicado desde a preservação do local do crime, onde a amostra é coletada, até a sua coleta propriamente dita, transporte e a análise do material. (MACHADO, 2018) Manter a idoneidade da amostra evita interferências e danos à sua autenticidade, já que na área da toxicologia forense, todas as amostras são recebidas como evidências, e o resultado obtido pós análise será apresentado em forma de laudo para utilização em processo judicial. (LOPES, 2006; JUNIOR, 2012).

A escolha da matriz varia de acordo com fatores relacionados à natureza e integridade da amostra sujeita a análise, o tipo de investigação, que pode ser *antemortem* ou *postmortem*, facilidade com que é coletada, considerações analíticas e de ensaio simultaneamente ligadas a interpretação dos resultados. (BORDIN *et al.,* 2015)

Principais matrizes biológicas aplicadas nas análises toxicológicas forenses para detecção de cocaína

Sangue

O sangue é um fluido complexo composto em sua maior parte por água (80%), proteínas solúveis, gorduras, sais e células suspensas. No âmbito da toxicologia forense, é a matriz biológica mais amplamente estudada, porque concede a correlação da concentração da droga com o estado clínico do indivíduo. (PERES, 2017) É uma matriz convencional de muita utilidade por ser capaz de indicar o período transcorrido desde o uso da substância. Em contrapartida, para se obter o sangue, a coleta acontece de forma invasiva, o que pode acarretar grandes riscos de contaminação à amostra. Além disso, a análise no sangue precisa ser feita rapidamente, (BORDIN et al, 2015) pois a meia vida dos metabólitos gerados pela cocaína pode variar entre 4 e 6 horas, e em sua forma livre pode ser de 60 minutos, sendo assim, a quantidade encontrada no sangue depende da concentração consumida pelo indivíduo. (CASTRO *et al.,* 2015)

Urina

A urina é uma matriz biológica de escolha habitual para realização de análises toxicológicas forenses. Essa utilização decorre das concentrações relativamente altas das substâncias tóxicas e seus metabólitos, já que a composição desse filtrado glomerular consiste em substâncias químicas orgânicas e inorgânicas dissolvidas em aproximadamente 80% de água, e sendo a principal via de excreção de metabólitos. (BORDIN et al., 2015; HANNA, 2015; SENA, 2016) Outros fatores importantes para tornarem a urina uma amostra tradicional para análises toxicológicas forenses são, a coleta fácil e não invasiva, disponibilidade de grandes volumes de amostra e menor quantidade de interferentes se comparado a outras matrizes. (BORNDIN et al., 2015)

Para detecção da cocaína em urina, a análise deve ser feita em torno de 3 dias para usuários que realizam o consumo eventual da droga, e 7 dias em casos em que o consumo da substância é frequente. Para detecção dos metabólitos, a análise deve acontecer dentro de 2 a 4 horas. (SOUSA, 2016) Quando analisada, os principais metabólitos encontrados são, éster metilecgonina e benzoilecgonina. Sendo que

benzoilecgonina, pode ser até 40% mais presente quando comparada com outras substâncias. (MOREAU; SIQUEIRA, 2016)

Fluido oral

O fluido oral corresponde a mistura das secreções presentes na cavidade bucal como, restos celulares, bactérias, transudados mucosos, restos alimentares e a saliva, que é excretada principalmente pelas glândulas: parótida, submaxilar, sublingual e por glândulas menores. Pelo fato de as glândulas serem abundantemente irrigadas por pequenos vasos sanguíneos, as substâncias passam rapidamente da corrente sanguínea para as glândulas salivares após serem administradas no organismo por via oral, intravenosa ou por inalação. O transporte da droga do sangue para a saliva ocorre por ultrafiltração, ou predominantemente, por difusão passiva, esse requer uma molécula lipossolúvel, não ionizada e sem ligação a proteínas plasmáticas. (BORDIN et al., 2015; BOMBANA, 2016) Portanto, a concentração da droga encontrada no fluido oral, corresponde a fração livre e não ionizada da substância circulante no sangue, assim como as características químicas da droga, pKa, pH salivar, quantidade de droga não ionizada e ligação com proteínas podem influenciar na concentração da droga encontrada. (BOMBANA, 2016)

Por tratar-se de uma matriz biológica não invasiva, que pode ser coletada em locais distantes de instalações médicas, e que não necessita da presença de profissional especializado para colher a amostra, o fluido oral apresenta vantagens para ser utilizado na detecção de drogas, especialmente, depois do surgimento de tecnologias mais sensíveis. (TAVARES, 2017) Outro importante fator que faz dessa matriz uma escolha é concentração e originalidade das drogas e seus metabólitos, visto que a substância ainda não sofreu as mudanças dos processos metabólicos. (TAVARES, 2017)

Em relação a cocaína, a análise das amostras de fluido oral quando testadas em positivo com ausência de benzoilecgonina, indicam uso recente da droga. Nos resultados positivos de cocaína com concentração maior do que benzoilecgonina, a indicação é que o consumo foi feito de duas a oito horas antes da coleta. Quando a benzoilecgonina aparece em concentrações mais altas nessa matriz, o uso da droga

aconteceu de 12 a 48 horas antes da coleta, ou quando somente é constatado benzoilecgonina na análise o consumo ocorreu dentro das 48 anteriores a coleta, em indivíduos ocasionais, e de 48 a 96 dias em usuários que fazem uso frequente da droga. (ZANCANARO, 2012)

Suor

O suor é o principal mecanismo fisiológico de termorregulação humana, responsável pela manutenção da homeostase térmica, e consequentemente, a perda significativa de fluidos corporais. (MELO-MARINS *et al.*, 2017) A liberação do suor é estimulada em resposta ao aquecimento central do organismo, podendo chegar a dois litros por hora. Sua intensidade está relacionada às condições ambientais, nível de treinamento físico e aclimatação. (CARVALHO; MARA, 2010)

A análise dessa matriz precisa ser realizada por aparelhos com alta sensibilidade, pois as quantidades encontradas são relativamente baixas e comumente encontram-se as drogas no suor e não, seus metabólitos polares. Raramente essa análise é realizada devido às dificuldades em mensurar o volume de suor e coletar quantidades adequadas. Em contrapartida, apresenta vantagem por ser dificilmente adulterada e ser coletada com facilidade e de forma não invasiva. (BULCÃO et al., 2012; LISBOA, 2016; KACINKO *et al*, 2005)

Fígado

O fígado tem sido bastante utilizado em análises post-mortem, e uma das razões é a ausência de sangue disponível no momento da coleta. (MAGALHÃES, 2021). Além disso, por ser o local onde todas as substâncias são metabolizadas, tanto a substância pura, quanto os seus metabolitos, é um dos primeiros órgãos sólidos a ser escolhido para análise. (MAGALHÃES, 2021; LISBOA,2016)

Amostras complexas como o fígado exigem um pouco mais de sensibilidade ao preparo, e por isso não são compatíveis com os métodos cromatográficos pela alta concentração de lipídios. É recomendado que sejam realizados os métodos

convencionais, tais como: extração líquido-líquido, extração em fase sólida e micro extração em fase sólida. (MAGALHÃES, 2012)

O fígado mantém a estabilidade da concentração de substâncias após a redistribuição post-mortem, sendo assim, não é tão afetado. Em contrapartida, alguns órgãos como estômago, piloro, duodeno, e até o lóbulo esquerdo do fígado, são fortemente afetados. Por esse motivo, é recomendado a coleta e o uso do lóbulo direito do fígado para essas análises. (LISBOA, 2016; SANTOS, 2014)

Cérebro

O cérebro é um órgão que possui pouca interferência quanto à redistribuição, com pouca atividade enzimática, inclusive, por ser um órgão mais protegido acaba se tornando mais resistente à decomposição. Isso favorece a detecção de tóxicos mais instáveis, como a cocaína. (QUENTAL, 2015; LISBOA, 2016). As concentrações encontradas neste órgão são as que mais se aproximam das concentrações encontradas no momento da morte do usuário. (QUENTAL, 2015)

O cérebro ainda é capaz de fornecer informações sobre a utilização da droga. No caso da cocaína, por exemplo, se encontrada em altas concentrações em sua forma pura e baixa concentração de metabólitos, é indicativo do uso recente da droga (agudo). Se for encontrada apenas benzoilecgonina, com ausência da cocaína, indica o uso a longo prazo (crônico). (QUENTAL, 2015)

Matrizes alternativas

Humor vítreo

O humor vítreo ou corpo vítreo, é classificado como um gel ou fluido, que fica situado na câmara posterior do olho, entre a lente cristalina e a retina. Pode ser viscoso dependendo da sua composição. É constituído por 99% de água, sais e 0,2% de proteínas, especialmente colágeno. (SANTIAGO et al., 2015; PERES 2017)

É uma matriz biológica de eleição devido sua facilidade para obtenção. Por ser mais límpida que o sangue e as vísceras, não se limita apenas a detecção de drogas lipofílicas, como no caso do fígado. Além disso, é necessário um pré-tratamento mais simplificado do que o determinado para análise de tecidos. (PERICOLO, 2016)

Cabelo

O cabelo consiste em uma fibra heterogênea de 15 a 120 µm de diâmetro, composto por um grupo de células queratinizadas aglomeradas em três estruturas concêntricas denominadas de cutícula, córtex e medula. (DOMINGUES, 2015) É quimicamente composto por proteínas (65-95%), água (15-35%), lipídios (1-9%) e minerais (menos de 1%). A divisão do cabelo se faz em duas partes: a haste capilar, que se estende para fora da superfície da pele, e o folículo piloso, que se situa sob a superfície. (GORDO, 2013)

Como matriz biológica apresenta importantes fatores vantajosos para sua utilização, como, uma janela de detecção ampla, coleta fácil, não invasiva e sem violação de privacidade, além de necessitar de poucos cuidados relacionados ao transporte e armazenamento. Contudo, é inviável para análises de uso recente de substâncias (até uma semana) porque o processo de incorporação na matriz queratinizada pode levar dias para ocorrer. Além do mais, tratamentos cosméticos interferem na estabilidade e retenção das drogas dentro dessa matriz, visto que causam danos à fibra capilar. (WAGNER, *et al*, 2019) Na detecção de cocaína, como a substância possui o seu caráter básico, tende a incorporar uma quantidade maior nos fios quando comparada a uma droga de caráter ácido. (LISBOA, 2016)

Métodos para detecção de cocaína

Com o intuito de suprir as recentes necessidades da investigação científica, as técnicas analíticas para identificação e quantificação da cocaína e seus produtos de biotransformação, seguem sofrendo atualizações e sendo otimizadas. (OGA *et al.*, 2008) Para a identificação de drogas de abuso, existem técnicas colorimétricas que realizam a identificação de inúmeras substâncias ilícitas. (SUDO, 2020)

Imunoensaio

Os imunoensaios são frequentemente utilizados como triagem, porém apresenta possibilidade de reações cruzadas, e normalmente requer os testes confirmatórios, que são cromatográficos e/ou espectrofotométricos. (ROMÃO *et al*., 2011) Existem vários tipos de imunoensaios, mas todos possuem como base a interação do antígeno com os anticorpos. (MOFFAT, 1987)

Alguns dos imunoensaios utilizados: radioimunoensaio, imunoensaio multiplicado por enzima, imunoensaio de fluorescência polarizada, Ensaio imunoadsorvente ligado à enzima, imunocromatografia. (VAZ *et al.*, 2007)

Cromatografia Gasosa

A cromatografia gasosa pode ser empregada em amostras em qualquer estado físico, sejam elas gasosas, líquidas, ou sólidas, contanto que os analitos possam ser volatilizados sem sofrer qualquer tipo de decomposição térmica. (PENTEADO et al., 2008) É uma técnica com uma grande sensibilidade e uma alta detectabilidade, levando a um poder de resolução extraordinário, possibilitando a determinação de dezenas de compostos diferentes em matrizes de alta complexidade com volumes baixos. (PENTEADO et al., 2008; PERES, 2002)

A fase estacionária da cromatografia gasosa possibilita a separação de misturas por meio de reações físicas e químicas. Sua classificação ocorre de acordo com a natureza dessa fase, podendo ser um sólido (CGS) ou um líquido estacionado sobre um suporte inerte (CGL), sendo a forma mais variável e seletiva, já que existe uma grande diversidade de fases líquidas disponíveis. (PENTEADO et al., 2008)

A fase móvel da cromatografia gasosa, é a fase em que a mistura será deslocada por meio de um soluto, geralmente um gás, através da coluna para a separação dos materiais e posteriormente para a sua detecção. Nesta fase os gases mais utilizados são hélio (He), hidrogênio (H), nitrogênio (N) e argônio (Ar). (PERES, 2002; GOULART, 2012)

Um cromatógrafo a gás é composto, principalmente, por cilindro de gás, sistema de controle do instrumento e aquisição de dados, injetor, forno, coluna e detector. Sua amostra é inserida no injetor aquecido, sendo vaporizada e transportada com a ajuda do gás de arraste para a coluna cromatográfica, e assim é colocada dentro de um forno pré-aquecido. Os componentes das amostras são purificados e levados para o detector conectado na saída da coluna, que por final emite um sinal elétrico que é registrado por meio de gráficos na forma de picos. (PENTEADO et al., 2008)

Existem diferentes tipos de detectores, sendo que o ideal deve detectar pequenas quantidades, além de conceder resposta linear aos analitos em diversas áreas de grandeza, mostrar estabilidade e reprodutibilidade, operar com facilidade com tempo de resposta curta e em temperaturas de até 40° C. Dentre os e 60 existentes que já foram utilizados na cromatografia gasosa, os mais empregados são: (PEDROSO, 2011)

1) Detector de condutividade térmica (DCT): é utilizado tanto para materiais orgânicos quanto inorgânicos, além de derivados de petróleo. Sua análise é feita conforme o gás passa pelos filamentos, realizando uma transferência de calor e registrando a condutividade térmica e o tempo de passagem do gás. A análise final é feita comparando o gás de arraste puro com o gás de arraste em conjunto a amostra; (PERES, 2002)

2) Detector de ionização de chama (DIC): é utilizado apenas para materiais orgânicos com baixa sensibilidade para ácido fórmico, cuja análise é feita por um campo elétrico e uma chama, onde a amostra é queimada; (PERES, 2002)

3) Detector de captura de elétrons (DCE), que é usado principalmente para detectar drogas e pesticidas, existindo nele uma fonte de radiação beta em corrente contínua fazendo com que sua análise seja feita comparando o gás de arraste combinado a amostra com o gás de arraste puro, sendo que quanto maior o seu valor, maior é a sensibilidade do detector; (PERES, 2002)

Alves (2010) padronizou um método para determinação de cocaína utilizando um cromatógrafo em fase gasosa acoplado a um espectrômetro de massas com analisador de massas do tipo íon trap no modo Full Scan de detecção. Os compostos são separados em coluna capilar de sílica fundida DB - 5MS (5% de fenil/95%

dimetilpolisiloxano - 30 m x 0,25 mm x 0,25 um). A amostra é injetada no modo splitless. O Gás hélio é usado como gás de arraste a um fluxo de 1 mL/min. (ALVES, 2010)

Eletroforese Capilar

A eletroforese capilar (CE) é utilizada na maioria dos casos como um complemento à cromatografia líquida de alta eficiência e à cromatografia gasosa (GC), pois apresenta mecanismos de separação diferentes. (SILVA, 2003; COSTA, 2008). É uma técnica de separação que se baseia na diferença de molaridade de compostos iônicos ou ionizáveis quando subjugados à ação de um campo elétrico. A CE permite a separação desde pequenos íons orgânicos até macromoléculas, fazendo uso de um único capilar e alterando apenas o eletrólito de corrida (*Background Eletrolyte*). (SILVA, 2003; SPUDEIT et al., 2012; BARRETO, 2020)

A eletroforese capilar possui vantagens quando comparada a outras técnicas, como o fato de não necessitar de um grande volume de amostra (apenas alguns µL) para sua análise; baixo consumo de reagentes; tempo de análise reduzido; e um elevado grau de automação. (SILVA, 2003)

O maquinário de CE é composto por capilares de sílica, fontes de alta tensão, eletrodos de platina, detector e um computador onde serão tratados e analisados os dados dela extraídos. A fonte de tensão é a parte responsável por formar um campo elétrico por toda a extensão do capilar, que por sua vez é mantido sob uma temperatura constante por meio de um líquido refrigerante, ou por um ar forçado, durante o processo de separação. (COSTA, 2008)

Esse método de detecção tem sido aperfeiçoado desde os últimos séculos, e com isso, foram desenvolvidas variantes para as técnicas de separação, dentre elas: (COSTA, 2008; SPUDEIT et al., 2012)

1. Eletroforese Capilar de Zona (CZE)

A CZE é um dos modos de separação da CE mas utilizados devido a sua fácil aplicação. Nela, um eletrólito tampão preenche o tubo capilar e a separação ocorre

como a resposta de diminuir as diferenças entre as molaridades do soluto e diminuir circunstâncias do alargamento das zonas. (COSTA, 2008; VAZ et al., 2015)

2.Eletroforese Capilar em Gel (CGE)

Modo utilizado para a separação de proteínas e ácidos nucleicos por dessemelhança de tamanho. O capilar é preenchido por estruturas poliméricas, o que ocasiona a separação. Esta técnica tem como benesse a exatidão na obtenção de resultados qualitativos, tempo de análise diminuído e sua possibilidade de automatização. (COSTA, 2008; VAZ et al., 2015; SPUDEIT et al., 2012)

3. Cromatografia Eletrocinética Capilar (CEC)

Uma técnica recente que combina a CE com a cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC). O transporte da fase móvel é realizado por meio do fluxo eletrosmótico ao decorrer da coluna, os capilares são preenchidos por uma fase estacionária como a octadecil sílica. (COSTA, 2008; SPUDEIT et al., 2012)

4. Isotacoforese capilar (CITP)

Na CITP são utilizados dois tipos de eletrólitos, um com molaridade eletroforética superior à de todos os componentes da amostra, que é denominado de líder e o outro eletrólito que apresenta mobilidade eletroforética inferior à de todos os componentes da amostra, o qual é denominado de terminador. Estes eletrólitos possuem duas regiões onde o soluto é contido. Uma vez que é aplicado o potencial, o estado estacionário é gerado e nele as zonas dos analitos descolam-se, em velocidade única e contínua, em ordem decrescente de mobilidade, o que faz as outras zonas assumirem a concentração do líder. (COSTA, 2008; VAZ et al., 2015; SPUDEIT et al., 2012)

***Cromatagrofia em Camada Delgada (CCD*)**

A cromatografia em camada delgada (CCD) é baseada na separação de componentes físico-químicos, identificação e quantificação dos compostos. É

composta por duas fases, a estacionária (sólido) e a móvel (líquido), ocorrendo uma afinidade por adsorção. (MOREIRA, 2015; MELO *et al*, 2020)

Primeiramente, o solvente é depositado em uma placa cromatográfica planar com fase estacionária sílica-gel, em seguida é levada para dentro de uma cuba de vidro cromatográfica, onde é deixada para eluição, essa é chamada fase móvel, pois o solvente precisa migrar até 10 cm do ponto de aplicação para a retirada da cuba. Após esse procedimento, a placa é retirada e colocada para secar. Em seguida conseguimos visualizar as manchas formadas em câmara escura de UV, e é borrifado o reativo para revelar a cor. No caso da cocaína ela se apresenta com manchas azuladas, mas isso para as amostras nas quais o Iodo Platinado acidificado é utilizado, pois nas amostras com o reativo Dragendorff elas apresentam uma coloração alaranjada. (MOREAU; SIQUEIRA, 2016)

Para determinação da cocaína em cromatografia em camada delgada pode ser utilizado como sistema solvente de metanol: hidróxido de amônio 29% (100:1,5 v/v), com placa de cromatografia em camada delgada, com fase estacionária sílica-gel G 250 µm com fluorescência para luz UV 254 nm. A câmara de UV precisa estar com luz no comprimento de onda de 254 nm. E a solução reveladora utilizada é iodoplatinado de potássio acidificado: 0,25 g de cloreto platínico e 5 g de iodeto de potássio dissolvidos em um volume final de 100 mℓ de água destilada, adicionando após 2 mℓ de ácido clorídrico concentrado. (MOREAU; SIQUEIRA, 2016)

Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE)

É uma das técnicas mais utilizadas para confirmação e quantificação mais específica por conta da alta sensibilidade do método, assim como a cromatografia gasosa também. (MERCOLINI et al., 2010; LANGEL et al., 2011). Essas técnicas foram muito importantes para a área, pois abriram grandes oportunidades na detecção da presença de cocaína em diversas matrizes como papel-moeda, fluidos biológicos, cabelo, entre outros. (OLIVEIRA et al, 2009)

Um equipamento de CLAE, é composto pelo reservatório da fase móvel, bomba de alta pressão, válvula de injeção, coluna, detector e registrador. (AMORIM, 2019)

A bomba de alta pressão serve para realizar o bombeamento da fase móvel controlando a vazão para que ela seja contínua, e mais precisa. A válvula de injeção realiza o transporte da amostra até a coluna (permite a injeção de diferentes quantidades). Na coluna é onde acontece a separação dos componentes, o detector fica na saída da coluna realizando a detecção e quantificação da amostra, e o registrador é o computador para trata as informações através do cromatograma. (ASSIS, 2015)

É necessário que seja realizada uma filtração, e desgaseificação antes do uso para que as fases móveis permaneçam puras, livres de oxigênio e outros gases. (ASSIS, 2015). As colunas utilizadas na separação dos analitos precisam ser resistentes a altas pressões, por isso são feitas de aço inoxidável, podendo ser reutilizadas (AMORIM, 2019). Podem ser utilizados diversos sistemas no CLAE, como: detector espectrofotométrico (UV), de índice de refração, espectrômetro de massas (EM), fluorescência, e eletroquímicos. (PORTO, 2014; FIORANI, 2021)

Em análises de cocaína e benzoilecgonina, geralmente são realizadas em colunas cromatográficas C18, aplicando fases móveis compostas por: metanol-acetonitrila-acetato de sódio 0,026 mol L-1, pH 2,2 contendo 1,29 x 10-4mol L-1 de fosfato de tetrabutilamônio (12,5:10:77,5 v/v/v) e acetonitrila - tampão fosfato 0,02 mol L-1, pH 6,0 (55:45 v/v). (MENEZES *et al*, 2000)

Redistribuição *post mortem*

A redistribuição *post mortem* é o processo que ocorre no corpo humano após a morte, onde há o deslocamento de substâncias a favor do gradiente de concentração. Esse fenômeno dificulta consideravelmente a interpretação dos resultados analíticos, já que altera a concentração do tóxico e resulta na falta de exatidão em relação à altura da morte. (NEVES, 2016)

A consequência desse fenômeno é de que em determinados locais a concentração do tóxico investigado pode estar maior do que a do momento da morte, por isso, é recomendável que nessas situações sejam coletadas várias amostras de diferentes locais para ser possível a comparação de diferentes resultados obtidos. (LISBOA, 2016)

Essa alteração acontece porque após a morte as células iniciam o processo de autólise e começam a perder a sua integridade, o corpo que se encontra em estado de hipoxia, começa o metabolismo anaeróbio para prover energia às células, causando baixa de glicogênio e acumulando ácido lático e fosfatos inorgânicos que resultam na diminuição do pH intracelular. Em paralelo, a bomba sódio-potássio também deixa de operar fazendo que o sódio intracelular aumente, causando danos a membrana celular e provocando a difusão passiva. (NEVES, 2016)

Em relação a cocaína, a redistribuição *post mortem* seria mais efetiva em corpos putrefeitos devido a acidez da diminuição do pH dos tecidos para valores abaixo de 7,0. Para determinar essa substância, o cérebro é o tecido de melhor escolha por possuir maiores concentrações do fármaco devido à rápida distribuição. Em relação ao sangue, a cocaína é mais estável em fluido cérebro-espinhal regulado em pH 5,0 e com a adição de 2% m/v de fluoreto de sódio (devido baixa atividade enzimática). A concentração de COC e seus produtos de hidrólise apresentam baixa correlação nas matrizes cadavéricas de urina, sangue cardíaco, humor vítreo e sangue femoral. (CARVALHO, 2011)

CONCLUSÃO

Reconhecendo a gravidade dos problemas relacionados com o abuso da cocaína e a relação entre a substância e a execução de crimes cometidos pelos usuários da droga, este trabalho tem o objetivo de apresentar os aspectos forenses da exposição a cocaína e os métodos analíticos utilizados para identificação da droga em contexto forense.

O uso de drogas pela humanidade é mencionado na história há milhares de anos, principalmente a cocaína, que além de ser consumida, fazia parte de rituais dos povos andinos das regiões do Equador e Peru. Os problemas de saúde, sociais e pessoais que o consumo dessa substância gera em todo o planeta, estão fortemente relacionados ao uso abusivo e o efeito tóxico no organismo de quem a consome. Isso ocorre porque a cocaína age diretamente no sistema nervoso central do usuário, provocando alterações comportamentais, que, em alguns casos, estão relacionadas as atividades criminais. Em casos mais graves, o uso abusivo da cocaína pode gerar uma overdose, que dependo da dosagem consumida da droga, pode ser fatal.

Com o aumento de usuários da droga, tornou-se imprescindível a obtenção de métodos analíticos que sejam capazes de identificar e quantificar a cocaína e seus metabólitos em matrizes biológicas. Identificou-se que as matrizes convencionais mais utilizadas na identificação de cocaína são sangue e urina, entretanto, matrizes como suor, fígado, fluido oral e cérebro também são escolhidas para detecção. Outras matrizes biológicas, conhecidas como “alternativas”, também são eleitas como é o caso do cabelo, principalmente por possuir coleta não invasiva, e o humor vítreo. É necessário aplicar a cadeia de custódia desde a seleção até a análise das matrizes para que as mesmas não sofram interferências, alterando assim o resultado obtido na análise.

Dentre os métodos analíticos citados nesse trabalho, podemos concluir que todos possuem extrema importância na área forense para identificação da cocaína, entretanto o imunoensaio e a eletroforese capilar ainda necessitam de testes confirmatórios mais sensíveis para qualificação e quantificação da da droga. Para

essa confirmação existem os métodos analíticos cromatográficos, como cromatografia gasosa, cromatografia líquida de alta eficiência, e cromatografia em camada delgada. Por serem altamente sensíveis, possuem diferentes modalidades de uso, como por exemplo, acoplamento de detectores de massa que atribui ainda mais capacidade de identificações específicas. É válido mencionar que a redistribuição *postmortem*, fenômeno no qual há a locomoção da substância a favor do gradiente de concentração, possibilita alteração no resultado dos testes toxicológicos.

De acordo com o que foi exposto nesse trabalho, percebe-se o crescente consumo da cocaína na população mundial e a gravidade dos problemas que o uso dessa substância tóxica gera, principalmente, aos usuários. Desta maneira, compreende-se a necessidade das metodologias aplicadas para a identificação dessa substância em contexto forense, além da proteção e integridade em quaisquer dos meios de coleta da mesma, para a resolução de crimes ou detecção de uso abusivo.

REFERÊNCIAS

ALVES, Marcela Nogueira Rabelo. **Desenvolvimento e validação de metodologia para análise de cocaína, derivados e metabólitos em amostras de mecônio utilizando a Cromatografia em fase Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas**. 2010. Dissertação (Mestrado em Toxicologia) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2010. doi:10.11606/D.60.2010.tde-24112010-095250. Acesso em: 10 nov. 2021.

AMORIM, Antônia Fádia Valentim de. **Métodos Cromatográficos**. Fortaleza: Editora da Universidade Estadual do Ceará, 2019. 86 p.

ANDRADE, Rodrigo de Oliveira. **Estudo avalia prevalência no uso de cocaína no Brasil.** Pesquisa Fapesp, 2014. Disponível em: <https://revistapesquisa.fapesp.br/estudo-avalia-prevalencia-uso-de-cocaina-brasil/>. Acesso em 9 de ago. 2021.

ASSIS, Débora Cristina Sampaio de. **Validação de metodologia analítica por UPLC/MS-MS para avaliação da presença de resíduos de antimicrobianos em músculo de frangos de corte após tratamento.** 2015. 72 f. Tese (Doutorado) - Curso de Ciência Animal, Tecnologia e Inspeção de Produtos de Origem Animal, Escola de Veterinária da Ufmg, Belo Horizonte, 2015

BARRETO, Diandra Nunes. **Desenvolvimento de um procedimento para a identificação de perfis químicos em amostras de cocaína por eletroforese capilar com detecção condutométrica sem contato (CE-C4D)**. 2020. 118 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Química, Química Analítica, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2020. Doi: 10.14393/ufu.te.2020.334. Disponível em: https://repositorio.ufu.br/handle/123456789/29214. Acesso em: 19 nov. 2021

BARRETO, Ivan Farias. **O uso da folha de coca em comunidades tradicionais: perspectivas em saúde, sociedade e cultura**. História, Ciências, Saúde-Manguinhos, [S.L.], v. 20, n. 2, p. 627-641, jun. 2013. FapUNIFESP (SciELO). http://dx.doi.org/10.1590/s0104-59702013000200015. Disponível em: https://www.scielo.br/j/hcsm/a/jRWvGPfgYGPSyFTVnszJZGK/?lang=pt. Acesso em: 12 ago. 2021.

BOMBANA, Henrique Silva. **Análise de anfetamina, cocaína e tetrahidrocanabinol em fluido oral de motoristas de caminhão que trafegam em rodovias do estado de São Paulo**. 2016. Dissertação (Mestrado em Fisiopatologia Experimental) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016. doi:10.11606/D.5.2017.tde-06032017-164651.

BORDIN, Dayanne Cristiane Mozaner *et al*. **Técnicas de preparo de amostras biológicas com interesse forense.** Scientia Chromatographica, [S.L.], v. 7, n. 2, p. 125-143, 2015. GN1 Genesis Network. http://dx.doi.org/10.4322/sc.2015.022. Disponível em: https://www.iicweb.org/scientiachromatographica.com/files/v7n2a04.pdf. Acesso em: 25 ago. 2021.

BULCÃO, Rachel *et al.* THIESEN, Flávia Valladão; TAVARES, Rejane. **Designer drugs: aspectos analíticos e biológicos**. Química Nova, [S.L.], v. 35, n. 1, p. 149-158, 2012. FapUNIFESP (SciELO). http://dx.doi.org/10.1590/s0100-40422012000100027. Disponível em: https://www.scielo.br/j/qn/a/kwQzxs95mjHmfGB5HR3hPfC/?lang=pt. Acesso em: 23 ago. 2021.

CAMPESTRINI, Iolana. **Determinação de cocaína e metabólitos em amostras de urina de usuários da droga e em amostras ambientais.** 2015. 150 p. Tese (doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química, Campinas, SP. Disponível em: <http://www.repositorio.unicamp.br/handle/REPOSIP/249646>. Acesso em: 13 ago. 2021.

CARRERA, M.Rocío A. *et al*. **Cocaine pharmacology and current pharmacotherapies for its abuse.** Bioorganic & Medicinal Chemistry, [S.L.], v. 12, n. 19, p. 5019-5030, out. 2004. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2004.06.018. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15351386/. Acesso em: 4 ago. 2021.

CARVALHO, Tales de; MARA, Lourenço Sampaio de. Hidratação e Nutrição no Esporte. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, [S.L.], v. 16, n. 2, p. 144-148, abr. 2010. FapUNIFESP (SciELO). http://dx.doi.org/10.1590/s1517-86922010000200014. Disponível em: https://www.scielo.br/j/rbme/a/3ZTrhnhrpBBvZnSWFxXsjrB/?la. Acesso em: 8 set. 2021.

CARVALHO, Virginia M *et al*. **Cocaine postmortem distribution in three brain structures: a comparison with whole blood and vitreous humour**. Journal Of Forensic And Legal Medicine, [S.L.], v. 20, n. 3, p. 143-145, abr. 2013. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.jflm.2012.06.006.

CARVALHO, Virgínia Martins. **Redistribuição da cocaína e sua influência na neuroquímica post mortem**. 2011. Tese (Doutorado em Toxicologia e Análises Toxicológicas) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011. doi:10.11606/T.9.2011.tde-15072011-120720. Acesso em: 21 ago. 2021

CASTELARI, Gustavo Marconcini *et al*. **TOXICOLOGIA FORENSE: CIÊNCIA MULTIDISCIPLINAR QUE ABRANGE O ESTUDO DAS CAUSAS DE MORTES POR INTOXICAÇÃO E OS MATERIAIS BIOLÓGICOS UTILIZADOS PARA ESSE FIM, QUE DIRECIONAM A INVESTIGAÇÃO MÉDICO-LEGAL E A EMISSÃO DO LAUDO TOXICOLÓGICO**. Ambiente Acadêmico, [*s. l*], v. 1, n. 4, p. 22-37, jun. 2018. Acesso em 20 de set. 2021

CASTRO, Raquel Augusta *et al*. **Crack: farmacocinética, farmacodinâmica, efeitos clínicos e tóxicos**. Revista Médica de Minas Gerais, [S.L.], v. 25, n. 2, jun. 2015. GN1 Genesis Network. http://dx.doi.org/10.5935/2238-3182.20150045. Disponível em: http://www.rmmg.org/artigo/detalhes/1782. Acesso em: 11 ago. 2021.

COSTA, José Luiz da. **Eletroforese capilar como ferramenta analítica para toxicologia forense**. 2008. Tese (Doutorado em Química Analítica) - Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008. doi:10.11606/T.46.2008.tde-23092008-104730. Acesso em: 13 set. 2021

CRUZ, Ana Caroline Hillesheim da. **Quantificação de cocaína e seu produto de biotransformação, benzoilecgonina, em amostras de cabelo: desenvolvimento, validação e aplicação de método**. 2017. 107 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Biológicas, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Santa Catarina, 2017. Disponível em: https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/189745. Acesso em: 11 set. 2021.

DINIS-OLIVEIRA, Ricardo Jorge et al. **Clinical and Forensic Signs Related to Cocaine Abuse. Current Drug Abuse Reviews**, [S.L.], v. 5, n. 1, p. 64-83, 3 abr. 2012. Bentham Science Publishers Ltda. http://dx.doi.org/10.2174/1874473711205010064. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22280333/>. Acesso em: 4 ago. 2021.

DOMINGUES, Marina Isabel da Silva. **Análise de cabelo – procedimentos e aplicações**. 2015. 53 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2015.

DRAKE, Lindsey R.; SCOTT, Peter J. H.. **DARK Classics in Chemical Neuroscience: cocaine. Acs Chemical Neuroscience**, [S.L.], v. 9, n. 10, p. 2358-2372, 9 abr. 2018. American Chemical Society (ACS). http://dx.doi.org/10.1021/acschemneuro.8b00117. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29630337/. Acesso em: 4 ago. 2021.

FABRI, Rodrigo Luiz *et al*. **Aspectos gerais, farmacológicos e toxicológicos da cocaína e seus efeitos na gestação.** Revista Eletrônica de Farmácia**,** [S.L.], v. 8, n. 2, p. 75-87, 7 jul. 2011. Universidade Federal de Goias. http://dx.doi.org/10.5216/ref.v8i2.14960. Disponível em: https://revistas.ufg.br/REF/article/view/14960. Acesso em: 11 set. 2021

FERREIRA, Pedro Eugênio M; MARTINI, Rodrigo K. **Cocaína: lendas, história e abuso**. Revista Brasileira de Psiquiatria, [S.L.], v. 23, n. 2, p. 96-99, jun. 2001. FapUNIFESP (SciELO). http://dx.doi.org/10.1590/s1516-44462001000200008. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbp/a/WpZNRHsqk8sMtmWNFSyCxDz/?lang=pt>. Acesso em: 4 ago. 2021.

FIORANI, Gisele *et al*. **Desenvolvimento e validação de método por CLAE para análise de cocaína, seus produtos de degradação e adulterantes**. 2012. 81 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2012. Disponível em: https://acervodigital.ufpr.br/handle/1884/29289. Acesso em: 17 nov. 2021.

FIORENTIN, Taís Regina. **Desenvolvimento e validação de metodologias analíticas confirmatórias para análise de substâncias psicoativas em trânsito**. 2017. 187 f. Tese (Doutorado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, 2017. Cap. 187. Disponível em: http://hdl.handle.net/10183/170671. Acesso em: 15 ago. 2021.

GORDO, José Miguel de Oliveira. **O cabelo como amostra biológica em toxicologia forense: colheita, análise e áreas de aplicação**. 2013. 87 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2013.

GOULART, Daniel Silva. **Aplicações das técnicas de cromatografia no diagnóstico toxicológico**. 2012. 37 f. Tese (Doutorado) - Curso de Veterinária e Zootecnia, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2012.

HANNA, Thiago Branco. **Desenvolvimento e validação de método para análise de drogas de abuso em urina empregando a microextração dispersiva líquido-líquido (DLLME) e cromatografia em fase gasosa**. 2015. Tese (Doutorado em Toxicologia) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2015. doi:10.11606/T.60.2015.tde-23062015-103001. Acesso em: 26 ago. 2021

JESUS, Samantha Stanco de; SILVA, Daniel Sachs. **Toxicologia forense e sua importância na saúde pública.** Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação, [S.L.], v. 7, n. 7, p. 767-781, 31 jul. 2021. Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciencias e Educacao. Disponivel em: http://dx.doi.org/10.51891/rease.v7i7.1716. Acesso em: 24 nov. 2021

JUNIOR, Ettore Ferrari. **A cadeia de custódia e a prova pericial**. Revista Jus Navigandi, ISSN 1518-4862, Teresina, ano 17, n. 3192, 28 mar. 2012. Disponível em: https://jus.com.br/artigos/21391. Acesso em: 25 ago. 2021.

KACINKO, Sherri L *et al*. **Disposition of Cocaine and Its Metabolites in Human Sweat after Controlled Cocaine Administration**. Clinical Chemistry, [S.L.], v. 51, n. 11, p. 2085-2094, 1 nov. 2005. Oxford University Press (OUP). http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2005.054338.

LANGEL, Kaarina *et al*. **A validated method for the detection and quantitation of 50 drugs of abuse and medicinal drugs in oral fluid by gas chromatography–mass spectrometry.** Journal Of Chromatography **B**, [S.L.], v. 879, n. 13-14, p. 859-870, abr. 2011. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.jchromb.2011.02.027. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21411382/. Acesso em: 12 set. 2021.

LEITE, José Jobisvan. **Metodologia de extração e identificação utilizada pelo instituo de polícia científica da cidade de João Pessoa, para detecção de benzoilecgonina em urina de indivíduos vitimados por armas de fogo.** 2013. 37 f. TCC (Graduação) - Curso de Farmácia, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2013. Disponível em: https://repositorio.ufpb.br/jspui/handle/123456789/567. Acesso em: 11 set. 2021

LIMA, Adriana *et al.* **Qualidade de vida e comprometimento do sono em dependentes crônicos da cocaína**. Arquivos de Neuro-Psiquiatria, [S.L.], v. 66, n. 4, p. 814-816, dez. 2008. FapUNIFESP (SciELO). http://dx.doi.org/10.1590/s0004-282x2008000600007. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/anp/a/qrhhPMCVvKZCvJ8P5gDMdWf/?lang=en.> Acesso em: 8 ago. 2021.

LISBOA, Márcia Passadouro. **Matrizes biológicas de interesse forense**. 2016. 45 f. Monografia (Especialização) - Curso de Farmácia, Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, Coimbra, 2016. Disponível em: http://hdl.handle.net/10316/48554. Acesso em: 20 ago. 2021.

LIZASOAIN, I*. et al*. **Cocaína: aspectos farmacológicos.** Adicciones, [S.L.], v. 14, n. 1, p. 57, 15 jan. 2002. Socidrogalcohol. http://dx.doi.org/10.20882/adicciones.513. Disponível em: https://www.adicciones.es/index.php/adicciones/article/view/513. Acesso em: 11 set. 2021.

LOPES, M.; GABRIEL, Maria Madalena; BARETA, G. M. S. **Cadeia de custódia: uma abordagem preliminar.** Visão Acadêmica, [S.l.], jun. 2006. ISSN 1518-8361. Doi: http://dx.doi.org/10.5380/acd.v7i1.902 Disponível em: <https://revistas.ufpr.br/academica/article/view/9022>. Acesso em: 22 nov. 2021.

MACÊDO, Danielle Silveira. **Estudo farmacológico e de alterações neuroquímicas em córtex pré-frontal e corpo estriado de camundongos após convulsões e morte induzidas por overdose de cocaína**. 2005. 298 f. Tese (Doutorado) - Curso de Farmacologia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2005. Disponível em: http://www.repositorio.ufc.br/handle/riufc/2707. Acesso em: 17 nov. 2021.

MACHADO, Michelle Moreira. **IMPORTANCIA DA CADEIA DE CUSTÓDIA PARA PROVA PERICIAL**. Minas Gerais: Revista Criminalística e Medicina Legal, v. 2, n. 1, 5 abr. 2018. Disponível em: http://revistacml.com.br/2018/04/05/importancia-da-cadeia-de-custodia-para-prova-pericial/. Acesso em: 25 ago. 2021.

MAGALHAES, Elisangela Jaqueline. **Desenvolvimento de métodos para quantificação de drogas em matrizes de interesse forense**. 2012. 152 f. Tese (Doutorado) - Curso de Química, Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais, Minas Gerais, 2012. Disponível em: http://hdl.handle.net/1843/SFSA-8YAUX3. Acesso em: 17 set. 2021.

MARCELO, Marcelo Caetano Alexandre. **Metodologias para análise de cocaína empregando instrumentação analítica associada a quimioterapia.** 2017. 24 f. Tese (Doutorado) - Curso de Química, Instituto de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2017.

MARTINIS, Bruno Spinosa de *et al* (org.). **Toxicologia Forense**. São Paulo: Blucher, 2018. 750 p.

MAURINA, L.R.C. *et al*. **Habilidades Sociais e o Abuso de Drogas no Contexto Familiar**. Revista de Psicologia da Imed, [S.L.], v. 4, n. 2, p. 715-722, 30 dez. 2012. Complexo de Ensino Superior Meridional S.A.. http://dx.doi.org/10.18256/2175-5027/psico-imed.v4n2p715-722. Disponível em: https://seer.imed.edu.br/index.php/revistapsico/article/view/241. Acesso em: 7 ago. 2021.

MEDEIROS, Katruccy Tenório *et al*. **Representações sociais do uso e abuso de drogas entre familiares de usuários.** Psicologia em Estudo, Maringá, v. 18, n. 2, p. 269-279, jun. 2013. Disponível em: https://www.scielo.br/j/pe/a/MGGG5R3MMmszKjgjn8D5NqH/?lang=ptAcesso em: 7 ago. 2021.

MELO, Lidervan de Paula *et al*. **Análises de parabenos em produtos cosméticos empregando a cromatografia em camada delgada e titulação potenciométrica**. Tecno-Lógica, [S.L.], v. 24, n. 2, p. 202-207, 5 jul. 2020. APESC - Associacao Pro-Ensino em Santa Cruz do Sul.

http://dx.doi.org/10.17058/tecnolog.v24i2.14883.

MELO-MARINS, Denise de *et al*. **Termorregulação e equilíbrio hídrico no exercício: aspectos atuais e recomendações.** Revista Brasileira de Ciência e Movimento, [S.L.], v. 25, n. 3, p. 181, 21 set. 2017. Universidade Catolica de Brasilia. http://dx.doi.org/10.31501/rbcm.v25i3.6570. Disponível em: https://portalrevistas.ucb.br/index.php/RBCM/article/view/170/236. Acesso em: 28 set. 2021

MENEZES, Manoel Lima de et al**. Determinacão por injeção direta no HPLC de cocaína em amostras de urina e em amostras de papelotes de cocaína e crack.** Salusvita, Bauru, v. 19, n. 2, p. 73-80, 2000. Disponivel em: https://secure.unisagrado.edu.br/static/biblioteca/salusvita/salusvita_v19_n2_2000_art_04_por.pdf. Acesso em: 17 nov. 2021.

MERCOLINI, Laura et al. **Analysis of cocaine and two metabolites in dried blood spots by liquid chromatography with fluorescence detection: a novel test for cocaine and alcohol intake.** Journal of chromatography. A vol. 1217,46 (2010): 7242-8. doi:10.1016/j.chroma.2010.09.037. Acesso em: 17 nov. 2021.

MOFFAT, A.C. **Clarke's isolation and identification of drugs**. 2.ed. London: Pharmaceutical Press, 1987.

MOREAU, Regina Lúcia de Moraes; SIQUEIRA, Maria Elisa Pereira Bastos. **Toxicologia Analítica**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016. 332 p.

MOREIRA, Caio César Coradi. **Identificação de cafeína em Saridon® por Cromatografia em Camada Delgada (CCD): uma abordagem para o ensino de química aplicado à toxicologia. 2015. 51 f., il. Trabalho de conclusão de curso** (Licenciatura em Química) —Universidade de Brasília, Brasília, 2015.

MUAKAD, I. B. **A cocaína e o crack: as drogas da morte**. Revista da Faculdade de Direito, Universidade de São Paulo, [S. l.], v. 106, n. 106-107, p. 465-494, 2012. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rfdusp/article/view/67954>. Acesso em: 4 ago. 2021.

NEVES, Joana Raquel dos Santos. **Análise toxicológica de opióides em contexto forense.** 2016. Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, Universidade Fernando Pessoa. Disponivel em: http://hdl.handle.net/10284/5811. Acesso em: 21 nov. 2021

OGA, Seizi *et al*. **Fundamentos de toxicologia**. 3. ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2008. 677 p.

OLIVEIRA, Marcelo Firmino de et al. **Análise do teor de cocaína em amostras apreendidas pela polícia utilizando-se a técnica de cromatografia liquida de alta eficiência com detector UV-Vis. Eclética Química** [online]. 2009, v. 34, n. 3 pp. 77-83. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-46702009000300008>. Epub 10 Fev 2010. ISSN 1678-4618. https://doi.org/10.1590/S0100-46702009000300008. Acesso em: 23 ago. 2021.

PAIVA, Luiz Fábio S.. **As dinâmicas do mercado ilegal de cocaína na tríplice fronteira entre Brasil, Peru e Colômbia.** Revista Brasileira de Ciências Sociais, [S.L.], v. 34, n. 99. 25 out. 2018. FapUNIFESP (SciELO). http://dx.doi.org/10.1590/349902/2019. Disponível em: https://www.scielo.br/j/rbcsoc/a/MnH57mtDTqqwzgvB8LhXMnz/?lang=pt&format=pd. Acesso em: 11 ago. 2021.

PEDROSO, Marcio Pozzobon. **Detecção em cromatografia gasosa rápida e cromatografia gasosa bidimensional abrangente.** Scientia Chromatographica, [S.L.], v. 3, n. 2, p. 145-154, jan. 2011. GN1 Genesis Network. http://dx.doi.org/10.4322/sc.2011.009.

PENTEADO, José Carlos P *et al*. **Experimento didático sobre cromatografia gasosa: uma abordagem analítica e ambiental**. Química Nova, [S.L.], v. 31, n. 8, p. 2190-2193, 2008. FapUNIFESP (SciELO). http://dx.doi.org/10.1590/s0100-40422008000800047. Disponível em: https://www.scielo.br/j/qn/a/q8YLSmjKpcvVhrgDDbCZKrB/?lang=pt. Acesso em: 27 set. 2021.

PERES, Henrique Yazlle Ribeiro. **HUMOR VÍTREO: vantagens e desvantagens para a toxicologia forense**. 2017. 41 f. TCC (Graduação) - Curso de Biomedicina, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2017. Disponível em: http://hdl.handle.net/1884/54941. Acesso em: 26 ago. 2021

PERES, Terezinha Bolanho. **Noções básicas de cromatografia**. Centro de Pesquisa e Desenvolvimento de Proteção Ambiental-Instituto. 2002. Disponível em: http://www.biologico.agricultura.sp.gov.br/uploads/docs/bio/v64_2/peres.pdf. Acesso em: 25 out. 2021

PERICOLO, Suellen. **Cocaína e cocaetileno em mortes violentas: levantamento da ocorrência e validação de metodologia para a identificação em humor vítreo com SPME por CG/EM**. 2016. 113 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Pós Graduação em Farmacologia, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2016.

PORTO H. S. M. **HPLC versus UPLC: avaliação de aspectos críticos à transferência e validação de métodos analíticos**. 2014. 118 f. Dissertação (Mestrado) – Curso de Biotecnologia Farmacêutica, Universidade de Coimbra, Coimbra.

PRITSCH, Izanara *et al*. **Toxicologia forense: o estudo dos agentes tóxicos nas ciências forenses**. Revista Criminalistica e Medicina Legal, [S.L.], v. 05, n. 01, p. 19-26, 2020. Revista Criminalistica e Medicina Legal. http://dx.doi.org/10.51147/rcml039.2020. Disponível em: http://revista-cml.com.br/2020/12/15/toxicologia-forense-o-estudo-dos-agentes-toxicos-nas-ciencias-forenses/. Acesso em: 24 ago. 2021.

QUENTAL, Ana Raquel de Pinho Sousa. **Análise toxicológica da cocaína e dos seus metabolitos em contexto forense**. 2015. 88 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2015. Disponivel em: http://dx.doi.org/10.20882/adicciones.513. Acesso em:30 ago. 2021

ROMÃO, Wanderson *et al*. **Química forense: perspectivas sobre novos métodos analíticos aplicados à documentoscopia, balística e drogas de abuso**. Química Nova, [S.L.], v. 34, p. 1717-1728, out. 2011. FapUNIFESP (SciELO). http://dx.doi.org/10.1590/s0100-40422011001000005. Disponível em: https://www.scielo.br/j/qn/a/chckR8Gvg9RQLdhPwqgTrWc/?lang=pt. Acesso em: 30 out. 2021.202

SAMPO, Carolina. **El tráfico de cocaína entre América Latina y África Occidental. Urvio**. Revista Latinoamericana de Estudios de Seguridad, [S.L.], n. 24, p. 187-203, 10 maio 2019. Facultad Latinoamericana de Ciencias Sociales, Ecuador (FLACSO). http://dx.doi.org/10.17141/urvio.24.2019.3700. Disponível em: http://scielo.senescyt.gob.ec/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1390-42992019000100187. Acesso em: 11 ago. 2021.

SANTIAGO, Vívian Romero; VASCONCELOS, Auriana Serra; OLIVEIRA, Natália Ferreira de; CÂNDIDO, Manuela Chaves Loureiro; SANTOS, Bruna Estefânia Carvalho dos; NETO, José Nilson Ferreira Gomes**. Humor Vítreo: Uma amostra biológica de interesse forense**. v. 8, n. 1, 7 Jun. 2015. Disponivel em: https://doi.org/10.22280/revintervol8ed1.191. Acesso em: 11 ago. 2021.

SANTOS, Marcelo Filonzi dos. **Redistribuição postmortem de antidepressivos e seus produtos de biotransformação em tecidos biológicos humanos**. 2014. 140 f. Tese (Doutorado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014.

SILVA, Cristiane Ribeiro da et al . **Comorbidade psiquiátrica em dependentes de cocaína/crack e alcoolistas: um estudo exploratório**. Aletheia, Canoas , n. 30, p. 101-112, dez. 2009 . Disponível em: <http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-03942009000200009&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 26 nov. 2021.

SENA, Laís Cristina Santana**. Desenvolvimento de método analítico para determinação dos principais adulterantes da cocaína em urina humana**. 2016. 115 f. Dissertação (Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, 2016. Acesso em: 14 de ago. 2021

SILVA, José Alberto Fracassi da. **Detecção eletroquímica em eletroforese capilar**. Química Nova [online]. 2003. v. 26, n. 1. pp. 56-64. Disponível em: https://doi.org/10.1590/S0100-40422003000100012. Acesso em: 24 nov. 2021

SILVA, Larissa. **Caracterização dos homens usuários de crack no Brasil**. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) – Instituto de Ciências Ambientais, Químicas e Farmacêuticas da Universidade Federal de São Paulo, 2021. Disponível em: <https://repositorio.unifesp.br/handle/11600/61483>. Acesso em 13 ago. 2021

SILVA, Lucas Roquim e *et al*. **The crack user patient - diagnosis and therapy in urgent care**. Revista Médica de Minas Gerais, [S.L.], v. 25, n. 2, p. 244-252, 2015. GN1 Genesis Network.

http://dx.doi.org/10.5935/2238-3182.20150044. Disponível em: http://www.rmmg.org/artigo/detalhes/1781. Acesso em: 12 ago. 2021.

SPUDEIT, Daniel Alfonso *et al*. **Eletroforese Capilar: uma breve introdução**. Scientia Chromatographica, [S.L.], v. 4, n. 4, p. 287-297, 2012. GN1 Genesis Network. http://dx.doi.org/10.4322/sc.2012.017. Disponível em: https://www.iicweb.org/scientiachromatographica.com/files/v4n4a05.pdf. Acesso em: 1 nov. 2021.

SUDO, João Tomizo Cardoso. **Determinação de cocaína e seus adulterantes empregando Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas (GC-MS)**. 2020. 99 f. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2020. DOI http://doi.org/10.14393/ufu.di.2020.3051. Acesso em: 19 nov. 2021

TAVARES, Ludmyla Santos. **Padronização e validação analítica dos métodos DPX-RAM/LC-MS e MIP-PSI-MS para análise de cocaína em fluido oral**. 2017. 88 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Química, Instituto de Química - Iq (Rg), Universidade Federal de Goiás, Goiás, 2017. Disponível em: <http://repositorio.bc.ufg.br/tede/handle/tede/7385>. Acesso em: 2 set. 2021.

UNODC - World Drug Report (Maio, 2013) Retirado de: < https://www.unodc.org/documents/lpo-brazil//Topics_drugs/WDR/2013/World_Drug_Report_2013.pdf >

UNODC - World Drug Report. (Junho, 2021). **Global Overview: drug demand suply.** Retirado de: <https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/wdr2021.html>

VAZ, Adelaide J. *et al*. **Imunoensaios**: fundamentos e aplicações. São Paulo: Guanabara Koogan, 2007. 402 p.

VAZ, Fernando Antonio Simas *et al*. **Fundamentos de eletroforese capilar: uma abordagem por animações**. Química Nova, [S.L.], p. 732-737, 2015. GN1 Genesis Network. http://dx.doi.org/10.5935/0100-4042.20150065.

WAGNER, Ricardo. **O cabelo como matriz analítica para o exame toxicológico de motoristas profissionais na Lei n° 13.103/15**. Visão Acadêmica, [S.L.], v. 20, n. 2, p. 77-88, 11 jul. 2019. Universidade Federal do Parana. http://dx.doi.org/10.5380/acd.v20i2.66044. Disponível em: https://revistas.ufpr.br/academica/article/view/66044. Acesso em: 7 set. 2021.

WINEK, Charles L. **Cocaine: 1977 national institute on drug abuse**. Journal Of Pharmaceutical Sciences, [S.L.], v. 68, n. 8, p. 1074, ago. 1979. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1002/jps.2600680847. Disponível em: < https://jpharmsci.org/article/S0022-3549(15)42794-7/pdf#relatedArticles>. Acesso em: 4 ago. 2021.

ZANCANARO, Ivomar. Análise de substâncias psicoativas em fluido oral de condutores brasileiros por cromatografia líquida de alta eficiência acoplada à espectromertria de massas (LC-MS/MS). 2012. 103 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2012.

ZORZETTO, Julio Cezar. **Avaliação dos efeitos da inalação crônica de cocaína crack na espermatogêne de camundongos.** 2007. Tese (Doutorado em Patologia) - Faculdade de Medicina, University of São Paulo, São Paulo, 2007. doi:10.11606/T.5.2007.tde-28082007-162742. Acesso em: 17 nov. 2021

ZUCOLOTO, Alexandre Dias. **Relação entre concentração sanguínea de cocaína e cocaetileno com a gravidade das manifestações clínicas apresentadas por pacientes com diagnóstico de intoxicação por cocaína**. 2018. Dissertação (Mestrado em Toxicologia e Análises Toxicológicas) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018. doi:10.11606/D.9.2018.tde-18062018-113137. Disponível em: <https://teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9141/tde-18062018-113137/pt-br.php> Acesso em: 14 de ago. 2021.