

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE FARMÁCIA

Taíze Kruschinski

**LEVANTAMENTO DOS PRINCIPAIS ADULTERANTES ENCONTRADOS EM
AMOSTRAS DE COCAÍNA: UMA REVISÃO DE ESCOPO**

Florianópolis

2019

Taíze Kruschinski

**LEVANTAMENTO DOS PRINCIPAIS ADULTERANTES ENCONTRADOS EM
AMOSTRAS DE COCAÍNA: UMA REVISÃO DE ESCOPO**

Trabalho Conclusão do Curso apresentado à disciplina Trabalho de Conclusão de Curso II – ACL5142 do Curso de Farmácia do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal de Santa Catarina, como, requisito básico para a obtenção do grau de Farmacêutica.

Orientadora: Prof^ª Dr^ª Alcíbia Helena de Azevedo Maia

Florianópolis

2019

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Kruschinski, Taíze

Levantamento dos principais adulterantes encontrados em amostras de cocaína: Uma revisão de escopo / Taíze Kruschinski ; orientadora, Alcíbia Helena de Azevedo Maia, 2019.

63 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2019.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. Cocaína. 3. Adulterantes. 4. Propriedades Farmacológicas. 5. Efeitos Adversos. I. Maia, Alcíbia Helena de Azevedo. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em Farmácia. III. Título.

Taíze Kruschinski

**LEVANTAMENTO DOS PRINCIPAIS ADULTERANTES ENCONTRADOS EM
AMOSTRAS DE COCAÍNA: UMA REVISÃO DE ESCOPO**

Este Trabalho Conclusão de Curso foi julgado e aprovado em sua forma final pela
Coordenadoria Trabalho de Conclusão de Curso do Departamento de Ciências da Saúde da
Universidade Federal de Santa Catarina

Florianópolis, 27 de novembro de 2019.

Prof^ª. Dra. Mareni Rocha Farias
Coordenadora do Curso

Banca Examinadora:

Prof^ª. Dra Alcíbia Helena de Azevedo Maia
Orientadora
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof^ª. Dra Claudia Regina dos Santos
Avaliadora
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof^ª. Dra Lílian Sibelle Campos Bernardes
Avaliadora
Universidade Federal de Santa Catarina

Este trabalho é dedicado a meus pais Jacó e Dulce, por sempre me incentivar e acreditar que sou capaz. Da mesma forma a minha avó Selma (*in memoriam*) por me guiar lá de cima.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por estar comigo em todos os momentos, por me dar força para continuar e enfrentar os obstáculos.

A meus alicerces, Pai e Mãe! Por todo incentivo, compreensão e suporte nesses longos anos, pelo amor incondicional, por demonstrarem a mim que não devemos nunca desistir dos sonhos, por serem tão guerreiros e lutarem constantemente para me proporcionar um futuro melhor. Vocês me inspiram todos os dias!

Ao meu namorado Fábio Peixer, por todo amor e companheirismo durante todo o período universitário, por aturar meus choros e angústias, momentos de ansiedade. Por não me deixar desanimar, pela abdicção de compromissos para permanecer a meu lado estudando quando precisei, por não medir esforços em me ver bem e feliz! Por acreditar mais em mim que eu mesma. Obrigado por ser essa pessoa incrível meu amor.

A minha orientadora Prof^a Alcíbia Helena de Azevedo Maia, por todo auxílio, paciência e dedicação, pelas sugestões e ensinamentos que contribuíram para tornar esse trabalho ainda melhor e por acreditar em mim. Obrigado por compartilhar comigo seus conhecimentos e sabedorias.

A minha amiga Meice Alexandre Mantovani, por toda cumplicidade nesses anos e demonstrar diariamente que amizades verdadeiras existem. Por ter se tornado alguém tão importante em minha vida, pelos memoráveis momentos compartilhados sendo eles de gargalhadas ou choros (que ambos não foram poucos). Por sempre torcer por mim. Pela ajuda com as matérias que eu não entendia. Pelas noites estudando e rindo loucamente com suas anotações “farmacológicas”. Muito obrigado por fazer parte dos melhores (e também dos piores) momentos proporcionados durante a graduação!

A minha amiga Suellen dos Reis, por me ensinar que na vida quanto mais permanecemos calados em relação a nossos projetos futuros, maior a chance de alcança-los. Por me deixar mais calma nessa correria que é a vida e lembrar que “sempre estamos no mesmo barco”. Por ter se tornado uma pessoa especial em minha vida. Por todas as reflexões. Muito obrigado.

A minha prima Clélia Kruschinski Müller e minha tia Maria Erondina Kruschinski, por estarem sempre presentes e saber que posso contar com vocês.

A Fernanda Fidler, pela amizade e ajudas concedidas com programa Mendeley, foram muito valiosas.

Aos membros banca examinadora obrigada por aceitarem o convite e poder contribuir para este trabalho.

Aos docentes do curso de Farmácia, meu respeito e gratidão por todos os conhecimentos e ensinamentos repassados a mim.

A Universidade Federal de Santa Catarina, por me conceder a oportunidade estudar em uma instituição pública, gratuita e de qualidade.

“A persistência é o caminho para o êxito.”

(Charles Chaplin)

RESUMO

A cocaína (COC) é uma droga ilícita estimulante do sistema nervoso central (SNC) e atualmente se encontra na segunda posição entre as drogas mais consumidas mundialmente. Frequentemente ocorre sua adulteração com componentes farmacologicamente ativos, ao qual compreendem uma grande diversidade presente no mercado. Esses adulterantes são utilizados principalmente com a finalidade de conferir alguma propriedade à droga. O objetivo desse trabalho foi realizar um levantamento dos principais adulterantes encontrados nas amostras de COC através de uma revisão de escopo. Esta revisão seguiu o referencial metodológico proposto por Arksey e O'Malley. As bases de dados selecionadas para realizar a busca foram: PubMed, BVS, Scopus, Scielo e Web of Science, onde foram incluídos artigos redigidos nos idiomas inglês, português, espanhol e publicados até junho de 2019. Realizada a busca, organização dos artigos e levantamento dos adulterantes descritos na literatura, constatou-se que a lidocaína, cafeína, fenacetina, levamisol, benzocaína, procaína, diltiazem, hidroxizina, aminopirina, paracetamol e tetracaína foram os principais adulterantes utilizados nas amostras de COC. Foram abordadas as propriedades farmacológicas desses adulterantes, seu uso para fins terapêuticos, mecanismo de ação, efeitos adversos e tóxicos. Elencados as principais justificativas para a utilização dessas substâncias nas amostras de COC, e também as possíveis consequências geradas ao organismo quando se utiliza os adulterantes em associação a COC. As principais propriedades farmacológicas dos adulterantes incluíram anestésicos locais, analgésicos e antipiréticos, estimulante, anti-helmíntico, anti-histamínico, antiarrítmico, adicionados principalmente com o objetivo de potencializar ou mimetizar os efeitos da COC. Como consequência as associações da COC com esses adulterantes destaca-se, aumentar os efeitos tóxicos no organismo devido ao sinergismo causado pela combinação. Concluiu-se que a prática da adulteração da COC pode trazer riscos graves a saúde do usuário, assim como influenciar nos testes utilizados na identificação da droga. Ter o conhecimento dos componentes utilizados para adulterar a COC demonstra-se importante, pois traz o alerta para a inteligência forense e os impactos que podem gerar na área da saúde.

Palavras-chave: Cocaína. Adulterantes. Propriedades Farmacológicas. Efeitos Adversos.

ABSTRACT

Cocaine (COC) is an illicit central nervous system stimulating drug (CNS) and is currently in second position among the most consumed drugs worldwide. Adulteration often occurs with pharmacologically active components, which comprise a wide diversity present in the market. These adulterants are mainly used with the purpose of imparting some property to the drug. The purpose of this research is to do a survey about the main adulterants found in COC samples through a scope review. This review followed the methodological framework proposed by Arksey and O'Malley. The databases selected to perform the search were: PubMed, VHL, Scopus, Scielo and Web of Science, which included articles written in english, portuguese, spanish and published until june 2019. After researching, organizing articles and surveying the adulterants described in the literature, it was found that lidocaine, caffeine, phenacetin, levamisole, benzocaine, procaine, diltiazem, hydroxyzine, aminopyrine, paracetamol and tetracaine were the main adulterants used in the COC samples. The other adulterants found were not deeply studied, considering they were mentioned only in a few articles. Then, the pharmacological properties of these adulterants, their use for therapeutic purposes, mechanism of action, adverse and toxic effects were addressed. Then there were listed the main justifications for the use of these substances in COC samples, and also the possible consequences for the organism when using the adulterants in combination with COC. The main pharmacological properties of adulterants included local anesthetics, analgesics and antipyretics, stimulant, anthelmintic, antihistamine, antiarrhythmic, added mainly to potentiate or mimic the effects of COC. As a consequence the associations of COC with these adulterants stand out, increasing the toxic effects on the organism due to the synergism caused by the combination. It was concluded that the practice of cocaine tampering can bring serious risks to the user's health, as well as influence the tests used to identify the drug. Having the knowledge of the components used to tamper cocaine is important, as it brings alert to forensic intelligence and the impacts that can generate on health area.

Keywords: Cocaine. Adulterants. Pharmacological Properties. Adverse Effects.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura química da cocaína.....	15
Figura 2 - Diagrama de identificação dos estudos contidos na revisão de escopo.....	24
Figura 3 - Origem das publicações dos artigos selecionados.....	25
Figura 4 - Década de publicação dos artigos.....	26
Figura 5 - Principais adulterantes encontrados na revisão.....	27
Figura 6 - Estrutura química da Lidocaína.....	29
Figura 7 - Estrutura química da Benzocaína.....	29
Figura 8 - Estrutura química da Procaína.....	30
Figura 9 - Estrutura química da Tetracaína.....	31
Figura 10 - Estrutura química da Fenacetina.....	31
Figura 11 - Estrutura química do Paracetamol.....	32
Figura 12 - Estrutura química da Aminopirina.....	33
Figura 13 - Estrutura química da Cafeína.....	33
Figura 14 - Estrutura química do Levamisol.....	34
Figura 15 - Estrutura química da Hidroxizina.....	35
Figura 16 - Estrutura química do Diltiazem.....	35

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Estrutura metodológica	22
Quadro 2 - Justificativas para o uso dos adulterantes nas amostras de cocaína	36

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAS	Ácido Acetilsalicílico
ANCA	Anticorpos citoplasmáticos antineutrófilos
AMI	Aminopirina
BEZ	Benzocaína
BHE	Barreira hematoencefálica
CAF	Cafeína
cAMP	Adenosina 3',5'-monofosfato cíclico
COC	Cocaína
DTZ	Diltiazem
EUA	United States of America
FEN	Fenacetina
HDZ	Hidroxizina
LEV	Levamisol
LID	Lidocaína
NAPQI	N-acetil-p-benzo-quinona-imina
PAR	Paracetamol
PRO	Procaína
SNC	Sistema Nervoso Central
TET	Tetracaína

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	OBJETIVOS	21
2.1	OBJETIVO GERAL.....	21
2.2	OBJETIVOS ESPECIFICOS	21
3	METODOLOGIA.....	22
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	24
4.1	LEVANTAMENTO DOS ADULTERANTES.....	26
4.2	PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS E EFETOS INDESEJÁVEIS DOS ADULTERANTES.....	28
4.3	POSSÍVEIS MOTIVOS DA UTILIZAÇÃO DE CADA ADULTERANTE.....	36
4.4	CONSEQUÊNCIAS DA ASSOCIAÇÃO DA COCAÍNA COM OS ADULTERANTES.....	38
5	CONCLUSÃO.....	43
	REFERÊNCIAS.....	44
	APÊNDICE A - Estudos selecionados	56
	APÊNDICE B - Adulterantes citados nos artigos.....	63

1 INTRODUÇÃO

A COC é uma das drogas ilícitas mais usadas e traficadas em todo mundo, ficando atrás somente da maconha (KARILA et al., 2012). Durante o período de 2013 a 2016 foi registrado um aumento na produção de COC, estimada em aproximadamente 1,4 toneladas, contribuindo para o crescimento de 56% da fabricação mundial (UNODC, 2018).

Como é esperado, este perfil se repete em relação às apreensões, depois da maconha a droga mais frequentemente apreendida é a COC (MIRÓ et al., 2019). A sua produção é oriunda principalmente da América do Sul, sendo destinos para o tráfico a América do Norte e também a Europa (GARRIDO et al., 2016).

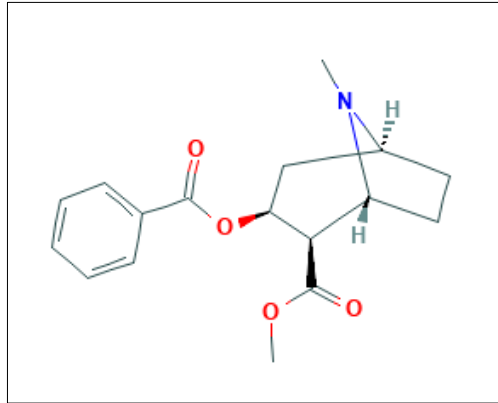
O Brasil por sua vez, possui em torno de 16.000 km de fronteira terrestre, o que facilita o recebimento de grandes quantidades de COC provenientes dos principais produtores sul americanos que são a Colômbia, Bolívia e Peru (FUKUSHIMA et al., 2014). Entre os países da América do Sul, o Brasil destaca-se por possuir uma população grande e conseqüentemente um alto consumo da droga, sendo conhecido por ter o maior número de usuários de COC (900.000) (UNODC, 2013). Conforme dados disponibilizados pela Polícia Federal foram apreendidos aproximadamente 39 toneladas de COC no ano de 2016, um aumento significativo quando comparado ao ano anterior de 2015, que foi cerca de 27 toneladas (POLÍCIA FEDERAL, 2016).

A COC é classificada como um alcaloide e estimulante do Sistema Nervoso Central (SNC), encontrada mais especificamente nas folhas das espécies *Erythroxylum coca* e *Erythroxylum novogranatense*, originárias estas da Indonésia, México, Índia Ocidental e América do Sul (GOLDSTEIN et al., 2009; RUBIO et al., 2019). Os primeiros registros do uso surgiram de civilizações antigas em cerimônias religiosas do Iluminismo. Mais tarde teve relatos do uso das folhas da planta em países da América do Sul. Estas eram mascadas e muitas vezes utilizadas visando auxiliar na atividade laboral, a fim de extinguir sede, fome e cansaço causados pela altitude local (JAY, 2015).

O alcaloide da COC (Figura 1) foi isolado pela primeira vez na Alemanha em meados do século XIX. Estes achados foram tema da tese de doutorado do químico Albert Niemann. No documento foram descritos seu gosto amargo, bem como a dormência peculiar quando colocada em contato com a língua (NIEMANN, 1860). Somente após o ano de 1884 é que foram descobertos os efeitos psicoativos e anestésicos locais da COC. O médico e fundador da psicanálise Sigmund Freud e o oftalmologista Karl Koller, ambos cientistas, foram os responsáveis pelo marco. Freud utilizava a COC como um tônico em si próprio.

Além disso, promoveu o seu uso para curar a depressão e a impotência sexual. Observou ainda em seus estudos que a COC possuía efeito anestésico quando aplicada em mucosas ou na pele (MARKEL, 2011).

Figura 1 - Estrutura química da cocaína.



Fonte: Recuperada do PubChem (URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/446220>).

Koller por sua vez, consagrou o uso da COC como anestésico em cirurgias para remoção de catarata, tornando assim o processo menos traumático, diminuindo as dores excessivas causadas na cirurgia. A descoberta da anestesia local revolucionou a medicina como um todo e com o passar dos anos surgiram novas formulações desenvolvidas pelas indústrias farmacêuticas (MARKEL, 2011).

Apesar do entusiasmo gerado, os efeitos negativos da COC foram descobertos, tornando-se posteriormente uma substância de uso proibido (WIELENGA; GILCHRIST, 2013). Devido sua utilização de forma recreativa como droga de abuso, a COC tornou-se um problema de saúde pública no mundo inteiro, estando relacionada a diversos problemas psíquicos que em longo prazo prejudicam a vida social de milhões de pessoas (SHORTER; DOMINGO; KOSTEN, 2014). Comumente a COC é encontrada em duas composições específicas, nas formas de base livre ou de sal. Na composição denominada sal, que é o cloridrato de COC, o usuário habitualmente faz a administração via intranasal aspirando o pó ou até mesmo diluindo em água para uso injetável. A base livre é popularmente conhecida como crack. Nesta forma o cloridrato de COC é aquecido juntamente com água e um álcali (bicarbonato de sódio ou amônia), para a finalidade de tornar o sal neutro e promover a remoção de prótons. O usuário faz a utilização desta forma empregando a via inalatória (fumada) (KUDLACEK et al., 2017).

Os efeitos causados ao usuário da droga estão correlacionados à dose e à via de exposição. A via intranasal resulta em uma absorção mais lenta, pois antes é necessário ultrapassar as camadas da mucosa nasal, o que torna as concentrações mais baixas na circulação sanguínea, mas por um período prolongado. Por outro lado, na via inalatória a absorção ocorre nos alvéolos pulmonares, sendo rápida e atinge altas concentrações na circulação sanguínea, ou seja, sua passagem é praticamente direta sem sofrer grandes alterações. Entretanto é importante levar em consideração que parte da droga pode se perder durante o processo de exposição, assim como a presença de outras substâncias podem também influenciar na absorção (CONE, 1995; ZIMMERMAN, 2012).

O perfil farmacocinético da COC é variável e possui uma meia-vida relativamente curta variando de 60-90 minutos, dependendo da via de exposição. Através da via intranasal, os efeitos eufóricos surgem em torno de 1-5 minutos. Pela via inalatória, devido a sua ligeira absorção, os efeitos são mais rapidamente perceptíveis, entre 3-5 segundos para atingir a circulação cerebral. Quando injetada esse tempo é de 10-60 segundos (EGRED; DAVIS, 2005). Devido as suas propriedades químicas e moleculares, a COC atravessa as membranas biológicas e a barreira hematoencefálica com relativa facilidade, uma vez que se caracteriza por ser muito lipofílica. Assim, a COC pode se acumular no SNC e apresentar concentrações quatro vezes maiores que a plasmática, constatação que tem também contribuição proveniente da sua biotransformação lenta no cérebro (BRAVO-GÓMEZ et al., 2019).

A COC é um inibidor competitivo potente e não seletivo dos transportadores de dopamina, norepinefrina e serotonina, sendo esses transportadores dependentes de sódio/cloro (KRISTENSEN et al., 2011). Ao inibir esse transportador, não é realizada a recaptação dos neurotransmissores, do meio extracelular para o meio intracelular do neurônio pré-sináptico, aumentando assim suas concentrações na fenda sináptica. Evidências têm apontado que a COC possui uma interação maior com o transportador de dopamina, causando assim os efeitos de reforço e comportamentais (TORRES; GAINETDINOV; CARON, 2003). A anestesia causada pela COC é explicada pelo fato de bloquear os canais de sódio nas células neuronais, bloqueando o fluxo iônico que é necessário para a condução do impulso elétrico (KIM; PARK, 2019).

O usuário de COC ao se expor a droga, que possui propriedade psicoestimulante, pode apresentar manifestações como aumento da euforia, autoconfiança, estado de alerta e da capacidade cognitiva, além de desorientação, alucinações e agressividade (GOLDSTEIN et al., 2009). Alterações periféricas também são perceptíveis como tremor, aumento da

frequência cardíaca e pressão arterial (SORDO et al., 2014). A ocorrência de mudanças no estado mental consiste em um sinal de alerta em relação ao usuário, passível a psicoses, paranoia de perseguição, hiperatividade, que estão associados ao uso prolongado da droga (RONCERO et al., 2014). Em casos de intoxicação por COC os agravos são ainda mais intensificados, hipertermia, edema pulmonar, hemorragias alveolares, fibrose, a respiração aumenta gerando taquipneia, e como consequência acidose metabólica devido à hiperventilação (FARRAR; KEARNS, 1989; PITCHOT et al., 2013). Complicações mais sérias são atribuídas aos usuários crônicos de COC, uma vez que o uso prolongado propicia taxas de mortalidade superiores ao restante da população (SORDO et al., 2014).

Após a COC atingir o SNC, o centro de recompensa é ativado e ocorre a liberação de neurotransmissores como a dopamina, importante nos estímulos prazerosos, que por sua vez acaba influenciando na dependência, e em outros estímulos como a euforia (KARILA; LAFAYE; REYNAUD, 2009). Os transtornos causados pelo uso crônico da COC podem gerar tolerância e dependência fisiológica, esta compatível com sinais de abstinência evidenciados durante a retirada da droga. Por consequência o usuário não consegue mais obter o controle sobre quando quer ou não usar a droga (SHORTER; DOMINGO; KOSTEN, 2014).

O perfil químico da COC pode ser considerado dinâmico quando a abordagem está relacionada à sua composição e pureza. Sua comercialização ocorre na maioria das vezes de forma impura, onde resíduos decorrentes do processo de produção encontram-se presentes, como por exemplo os solventes. Além disso, pode ser ainda adulterada, que se trata da adição intencional de substâncias visando alterar de algum modo o produto final. Assim, pelo fato de não terem o conhecimento da procedência desses compostos não declarados, o usuário é exposto a mais esse risco, devido o desconhecimento da composição final do produto utilizado (COLE et al., 2010). Essas substâncias que modificam a composição da COC são referidas principalmente por duas denominações: adulterantes e diluentes. Os adulterantes que são considerados substâncias com atividade ou ativos e possuem uma dificuldade maior para acesso por serem mais caros. Os diluentes, que são as substâncias consideradas sem atividade ou inativas e de fácil acesso (BROSÉUS; GENTILE; ESSEIVA, 2016).

Os adulterantes geralmente contribuem mimetizando ou aumentando o efeito da COC no SNC. Já os diluentes são adicionados para ampliar o volume final e com a finalidade de aumentar o lucro do vendedor (LAPACHINSKE et al., 2014). Alguns autores realizam esta distinção entre diluentes e adulterantes, no entanto, outros classificam ambos em uma única categoria (BROSÉUS et al., 2015).

A adulteração é uma prática comum entre as drogas ilícitas, contudo os efeitos que essa prática pode gerar são subestimados ou então não associados diretamente com os adulterantes, mas sim a COC em si (ABIN-CARRIQUIRY et al., 2018). Deve ser levado em consideração que além dos efeitos conhecidos da COC, os adulterantes podem provocar outros efeitos adversos e tóxicos ao organismo (MARTELLO et al., 2017). Esses efeitos adversos podem ser pouco ou muito pronunciados, sendo necessário ponderar que muitos dos adulterantes utilizados possuem efeito sinérgico ou semelhante ao psicoestimulante (BRUNT et al., 2009).

A identificação e/ou quantificação dos adulterantes e diluentes pode influenciar de maneira favorável a fiscalização da rota do tráfico. No ano de 2006 a Polícia Federal Brasileira implementou o Projeto PeQui (Perfil Químico das Drogas), com o objetivo de contribuir nas investigações, fundamentando-se na análise da composição das drogas apreendidas. Parte do projeto é direcionada à COC, por possuir diversas formas de apresentações e o Brasil pertencer a rota de tráfico. Após muitos estudos e treinamentos realizados, os peritos criminais federais constataram que depois de realizada a identificação de diferentes amostras de COC apreendidas, a variação na composição química da droga, referente à quantidade e classe de adulterantes e diluentes identificados, permitia deduzir o país de origem do tráfico. Desta forma, evidenciaram que a análise favorecia o entendimento da rota do tráfico, fornecendo informações como o trajeto da droga antes de sair definitivamente do país de origem (ZACCA et al., 2014).

A identificação rápida e eficaz da COC é indispensável para o combate do uso e do tráfico de drogas. O teste de Scott é utilizado amplamente em campo por ser de manejo extremamente fácil. Entretanto, é importante considerar que várias substâncias podem interferir no teste como os adulterantes e até mesmo diluentes, podendo induzir a resultados falso-positivos. Diante deste panorama, a importância da identificação dos tipos de adulterantes presentes em amostras de COC recebe destaque (CONCEIÇÃO et al., 2014; TSUJIKAWA et al., 2017).

Diferentes metodologias analíticas têm sido usadas para fazer a identificação e/ou quantificação de COC e seus adulterantes nas amostras de apreensão: cromatografia líquida de alta eficiência com detector de arranjos de diodos (HPLC-DAD, do inglês *High-Performance Liquid Chromatography with a Diode-Array Detector*), cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (GC-MS, do inglês *Gas Chromatography-Mass Spectrometry*) e cromatografia gasosa com detector de ionização de chama (GC-FID, do

inglês *Gas Chromatography with Flame Ionization Detection*). Muitas vezes as metodologias são utilizadas conjuntamente, como por exemplo, GC-MS para realizar a triagem e HPLC-DAD para análises quantitativas. Alternativamente, dependendo da capacidade analítica dos laboratórios em questão, a literatura tem demonstrado o emprego da cromatografia em camada delgada (TLC, do inglês *Thin Layer Chromatography*) usada inicialmente na triagem e a GC-FID ou cromatografia gasosa com detector de nitrogênio e fósforo (GC-NPD, do inglês *Gas Chromatography with Nitrogen Phosphorus Detector*) para confirmação. Neste contexto, outros métodos também podem ser utilizados (LAPACHINSKE et al., 2014).

A presença de diversas lacunas envolvendo os adulterantes demanda uma maior preocupação quanto à saúde dos usuários de COC. Assim, estudos com este enfoque podem contribuir para as políticas de prevenção presentes no âmbito governamental (BRUNT et al., 2009).

Neste cenário, é fundamental que se possa compreender a variedade dos adulterantes presentes no comércio e as consequências ao organismo do usuário quando os mesmos são adicionados à COC. Deste modo, buscando a elucidação e alerta para possíveis danos a saúde para quem consumir esta droga a curto e longo prazo.

Perante isso, a hipótese levantada por esta pesquisa é que os adulterantes, ou seja, substâncias que apresentam atividade no organismo, encontrados nas amostras de COC influenciam no surgimento de efeitos indesejáveis e tóxicos ao usuário, provocando uma série de riscos a sua saúde, além de muitas vezes dificultar a identificação da droga.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Elucidar quais os adulterantes encontrados em amostras de COC e quais os riscos que podem causar ao usuário.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Listar os principais tipos de adulterantes encontrados nas amostras de COC;
- Descrever as propriedades farmacológicas dos adulterantes;
- Buscar justificativas para a utilização dos adulterantes nas amostras de COC;
- Avaliar possíveis consequências das associações dos adulterantes e COC a saúde do usuário.

3 METODOLOGIA

O estudo foi delineado como uma revisão de escopo, guiada através do referencial metodológico proposto por Arksey e O'Malley (2005).

A revisão de escopo compreende um tipo de levantamento literário que visa alcançar o mapeamento dos estudos relevantes de interesse do pesquisador, possibilitando a identificação de lacunas para a realização de pesquisas futuras mais aprofundadas do assunto. Assim, dispõe de uma vasta cobertura da literatura disponível, com tendência a uma abordagem ampla (ARKSEY; O'MALLEY, 2005).

Quadro 1 – Estrutura metodológica

Etapas	Definição
1. Identificar a questão de pesquisa	A identificação da questão de pesquisa é o primeiro passo para dar início à pesquisa, contribuindo para nortear a estratégia de busca a ser construída. Esta deve possuir abordagem ampla, para garantir uma cobertura de recuperação abrangente.
2. Identificar estudos relevantes	Consiste na elaboração da estratégia de busca, escolha de onde será realizada a pesquisa, idioma, recorte temporal. A busca pode envolver fontes distintas: base de dados eletrônicos, lista de referências, busca manual, redes existentes, organizações importantes e conferências.
3. Seleção de estudo	Desenvolver técnicas que auxiliam a excluir os estudos que se afastam da temática principal. Empregar critérios de inclusão e exclusão subsidia para melhor tomada de decisões, estes podem ainda ser elaborados após visualização dos dados e maior familiaridade com a literatura.
4. Mapear os dados	Nesta etapa é realizada a coleta dos dados obtidos por meio dos estudos primários. São elencadas as informações mais importantes presentes nos estudos levantados, ou seja, as informações que respondem a questão norteadora do estudo.
5. Agrupar, resumir e relatar os resultados	Interpretação dos resultados obtidos. Apresentando uma visão geral de todo o material revisado. Não se tem a obrigação de mencionar o peso da evidência encontrada, uma vez que a revisão de escopo não busca avaliar a qualidade dos estudos recuperados.

Fonte: Adaptado de Arksey e O'Malley (2005)

Com a finalidade de examinar e resumir a amplitude do tema de interesse foi elaborada a questão que serve de guia a pesquisa: “Quais são os adulterantes encontrados em amostras de COC e os riscos que podem causar ao usuário?”.

O próximo passo foi a escolha das bases de dados onde foi efetuada a pesquisa. Para esta revisão foram utilizadas como fonte para a busca base de dados eletrônicas: PubMed, SCOPUS, WEB OF SCIENCE, SCIELO e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). A estratégia e busca foi elaborada com auxílio de uma bibliotecária a partir dos descritores MeSH e DeCS para direcionar a escolha dos termos. Com base nos objetivos propostos e conhecimentos sobre o tema, foram elencadas as seguintes combinações: ((Cocaína OR "Cloridrato de Cocaína" OR "Cocaine Hydrochloride" OR "Cocaine HCl" OR Cocaine OR "COC") AND (Adulter* OR "Aditivo Químico" OR Diluente OR Aditivo OR "Chemical Additives" OR Additives OR Diluent)).

Posteriormente foram eleitos os critérios de inclusão: artigos científicos redigidos nos idiomas inglês, português e espanhol disponíveis na íntegra, publicados até junho de 2019. Foram excluídos teses e dissertações, editoriais de revista, estudos relacionados à toxicocinética e toxicodinâmica, estudos pré-clínicos, análises de produtos de biotransformação provenientes da COC, amostras simuladas com presença de adulterantes onde não reproduzem a realidade dos componentes presentes na COC e estudos que tratavam somente de impurezas e diluentes, excluindo os adulterantes do contexto abordado.

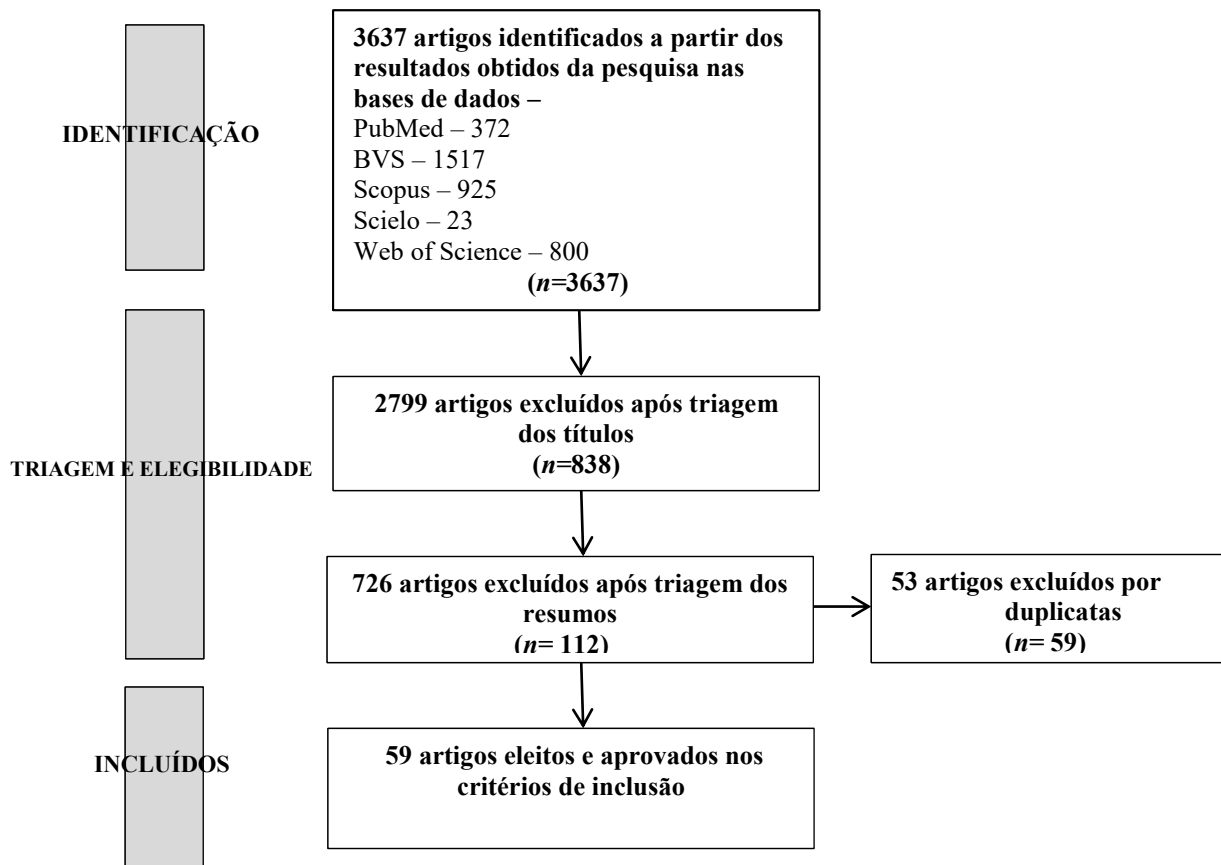
Após a obtenção das referências nas bases de dados, foi executada a triagem dos artigos através da leitura de todos os títulos e seleção para a etapa seguinte que consistiu na leitura de seus resumos. Na sequência foi realizada a leitura na íntegra dos estudos eleitos, para então obter o número total de artigos completos, e finalmente incorporá-los na apresentação dos resultados. Como apoio, os artigos foram salvos em PDF e importados para pastas utilizando o software de gerenciamento de referência Mendeley Desktop V.1.19.4, que auxiliou na exclusão das referências duplicadas.

Os resultados e análises da pesquisa estão apresentados de maneira descritiva em quadros e figuras, a fim de compreender os achados da revisão. A organização foi efetuada de acordo com as características e detalhes das publicações selecionadas.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir dos critérios estabelecidos e da estratégia de busca empregada, foram obtidos um total de 3637 artigos. O número de artigos obtidos em cada base de dados foi detalhado no diagrama a seguir, bem como todo o procedimento de triagem realizado, e o total de publicações identificadas em cada etapa deste processo.

Figura 2 – Diagrama de identificação dos estudos contidos na revisão de escopo.



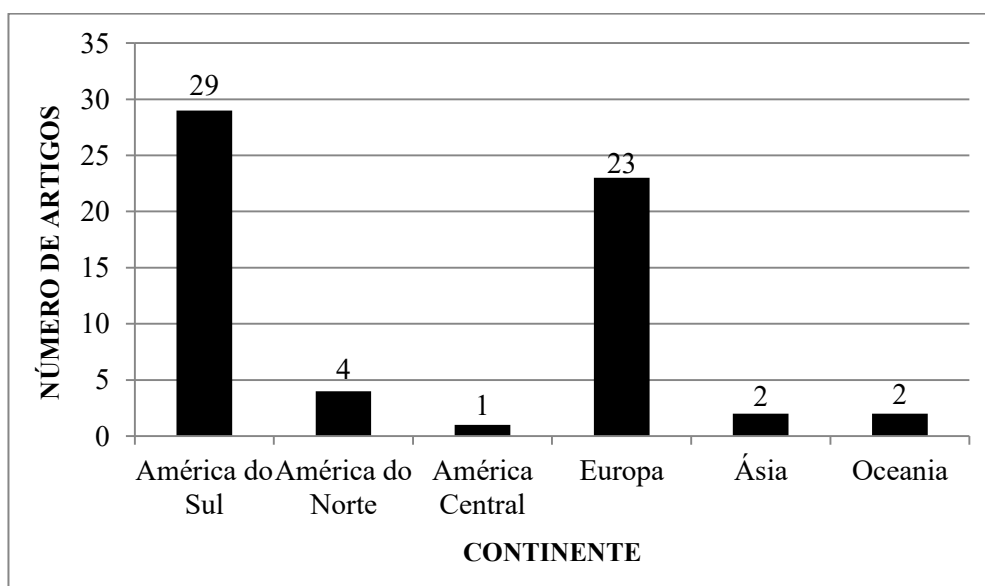
Fonte: Adaptado de Moher et al. (2009).

Todos os estudos selecionados encontram-se listados no Apêndice A, contendo os seguintes aspectos que foram considerados importantes para serem levantados: ano e local de publicação, título, revista, adulterantes encontrados e autores. Optou-se pela ordenação cronológica para sua organização.

A partir da análise geral dos estudos contidos no Apêndice A, é possível observar que a revista que possui maior número de artigos foi a *Forensic Science International*, totalizando 13 publicações. Todos os demais estudos (46) foram publicados em um número grande de revistas diversificadas. Destas, o *Journal of the Brazilian Chemical Society* foi o que apresentou maior número de artigos publicados, totalizando quatro registros.

Se tratando dos países onde foram publicados os artigos inclusos, separados por continente, maior parte foi na América do Sul, seguida pela Europa e América do Norte. O Brasil foi o país que mais predominou entre os estudos selecionados para a presente revisão. Vale ressaltar ainda que há apenas duas produções vindas da Ásia e Oceania e uma da América Central (Figura 3).

Figura 3 – Origem das publicações dos artigos selecionados.



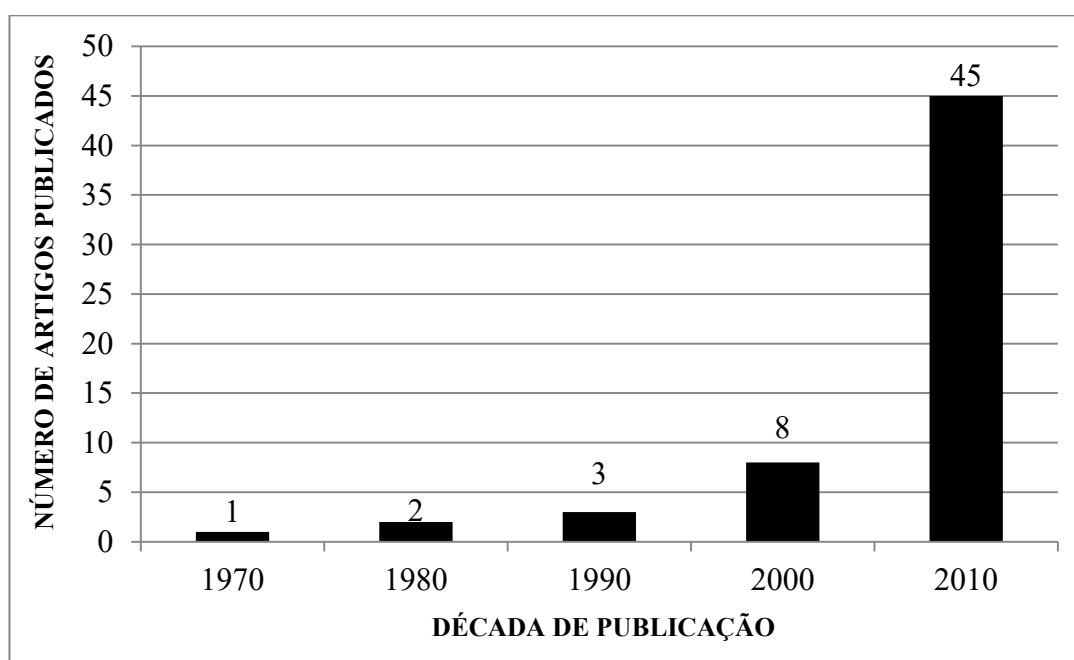
Fonte: Autora.

A América do Sul possui uma ampla área territorial e de fronteiras. Países centrados nessa área compreendem o maior cultivo da coca, planta base para a produção de COC. Segundo a UNODC, em seus últimos dados lançados em 2019 referentes à quantidade global de COC apreendida por região no ano de 2017, a América do Sul foi o continente que teve

mais apreensões de COC (UNODC, 2019). Tal fato auxilia na justificativa de muitos dos estudos obtidos para a presente revisão sejam originários desse continente, onde o Brasil foi o país que possuiu a maioria dos artigos, o que denota ser uma droga amplamente estudada nesse país.

É possível observar ainda que a maioria dos estudos foi publicado na década atual, 2010 (45 no total). Destaca-se que um estudo foi identificado como sendo do final da década de 1970, mais especificamente do ano de 1979, publicado em Londres e classificado como o mais antigo entre os selecionados no presente estudo (Figura 4). A partir desta década o aumento das publicações foi bastante discreto nas três décadas seguintes, com uma explosão evidente na última década avaliada.

Figura 4 – Década de publicação dos artigos.



Fonte: Autora.

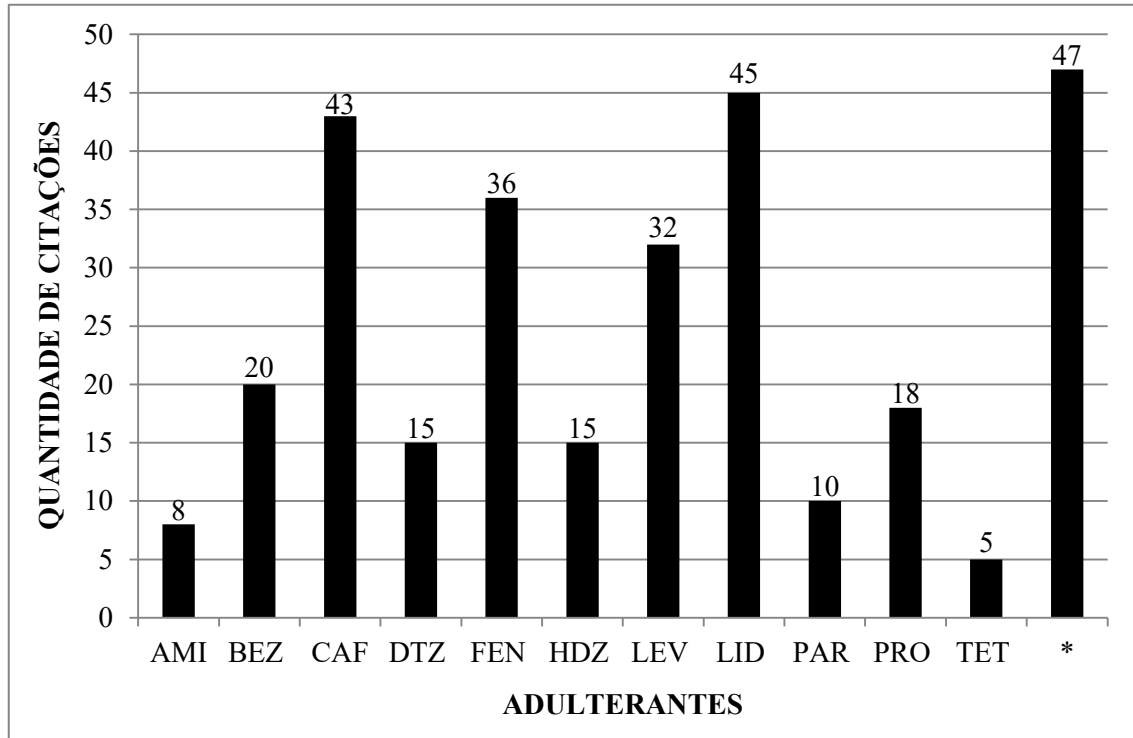
4.1 LEVANTAMENTO DOS ADULTERANTES

A partir da leitura dos artigos incluídos na revisão foi possível realizar o levantamento dos adulterantes contidos em amostras de COC. Uma ampla variedade de adulterantes foi encontrada, totalizando 43 e todos esses adulterantes citados nos artigos incluídos nesta revisão estão listados no Apêndice B.

Na sequência foram verificados os adulterantes que eram mais citados entre os artigos, ou seja, os que mais se repetiam dentre os 59 estudos selecionados. Deste modo, após

realizada a contagem, foram obtidos um total de 11 principais adulterantes, conforme pode ser observado a seguir (Figura 5).

Figuras 5 – Principais adulterantes encontrados na revisão.



Fonte: Autora.

(AMI: Aminopirina; BEZ: Benzocaína; CAF: Cafeína; DTZ: Diltiazem; FEN: Fenacetina; HDZ: Hidroxizina; LEV: Levamisol; LID: Lidocaína; PAR: Paracetamol; PRO: Procaína; TET: Tetracaína; *Outros tipos de adulterantes encontrados).

Dentre todos, a LID (15%) foi o adulterante mais citado nos estudos, seguido pela CAF (14%), FEN (12%), LEV (11%), BEZ (7%), PRO (6%), DTZ e HDZ (ambos 5%), PAR (4%), AMI (3%) e TET (2%).

É possível observar uma grande quantidade de outros adulterantes (16%) que se fazem presentes, entretanto para esses não será realizada abordagem mais aprofundada, uma vez que apresentaram-se pouco frequente, ou seja, foi verificada sua citação em poucos artigos. Neste contexto vale mencionar que os adulterantes ácido acetilsalicílico, dipirona e efedrina foram encontrados em três a quatro artigos. Atropina, cetamina, estricnina, ibuprofeno, mepivacaína, metilefedrina, piracetam e tetramizol foram mencionados somente em dois estudos cada. Por fim, todos os demais foram citados em um único estudo.

Cabe destacar que essas substâncias apesar de não serem abordadas no presente estudo, podem apresentar efeitos indesejáveis e consequências aos usuários, uma vez que se trata de um componente ativo.

A LID foi o adulterante mais citado nos artigos selecionados. Este resultado está em harmonia com outros estudos da literatura, uma vez que a LID também foi o adulterante encontrado em maior frequência em outras publicações (BARRIO et al., 1997; FUCCI; GIOVANNI, 1998; SOUZA et al., 2016). Por outro lado, vários estudos divergem neste aspecto. Por exemplo, alguns autores mencionam a CAF como o principal adulterante das amostras de COC (MAGALHÃES et al., 2013; BROSÉUS et al., 2015). Em contrapartida, outros relatam ser a FEN o principal adulterante encontrado na COC (BOTELHO et al., 2014; MALDANER et al., 2015). Além destes, cita-se o LEV, que também se destaca em alguns trabalhos por ter sido adulterante único de amostras apreendidas (LAPACHINSKE et al., 2014; PICHINI et al., 2016; FIORENTIN et al., 2019). Estes achados corroboram com o fato de que é importante conhecer a identidade dos adulterantes visando possibilidade de rastreabilidade do tráfico e da possível procedência das amostras de COC apreendidas.

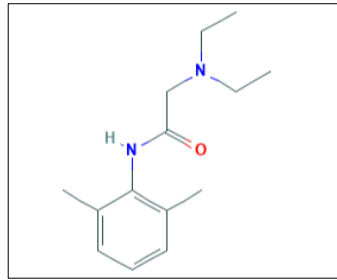
4.2 PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS E EFEITOS INDESEJÁVEIS DOS ADULTERANTES

Aqui os adulterantes serão apresentados de acordo com suas classes farmacológicas ao invés de seguir a ordem decrescente de mais citado nos estudos para o menos citado.

4.2.1 LIDOCAÍNA

A LID (Figura 6) é um potente anestésico local. Utilizado amplamente em ambientes clínicos para pequenos procedimentos e cuidados pós-cirúrgicos (MARTELL et al., 2017). Seu mecanismo de ação consiste em bloquear os canais de sódio dependentes de voltagem presentes na membrana neural, ocasionando estabilização devido à inibição do fluxo iônico que é necessário para conduzir os impulsos (COX; DURIEUX; MARCUS, 2003; OLIVEIRA; ISSY; SAKATA, 2010). Seus efeitos indesejáveis incluem tontura, distúrbios visuais, sonolência, náusea, vômito e alguns efeitos cardiovasculares como, bradicardia, fibrilação arterial e arritmias (WEIBEL et al., 2016). A LID possui um relato de caso, que apresenta morte fatal em humano causada por overdose de uso isolado (SHIMIZU et al., 2000).

Figura 6 – Estrutura química da Lidocaína.



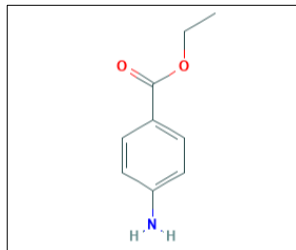
Fonte: Recuperado de PubChem

(URL:<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3676#section=2D-Structure>).

4.2.2 BENZOCAÍNA

A BEZ (Figura 7) também é um anestésico local geralmente utilizado topicamente (VOHRA et al., 2017). Possui mecanismo de ação semelhante ao da LID, no entanto, difere por produzir anestesia de longa duração devido à liberação lenta (CANTISANI et al., 2015; RANG, et al., 2016). O uso de grandes quantidades acaba direcionando para seus efeitos indesejáveis mais comuns que são cianose, síncope, convulsões, dispneia e coma devido o efeito sistêmico do fármaco, porém reações cutâneas localmente também podem ocorrer (BAGSHAW et al., 2015; VOHRA et al., 2017).

Figura 7 – Estrutura química da Benzocaína



Fonte: Recuperada de PubChem

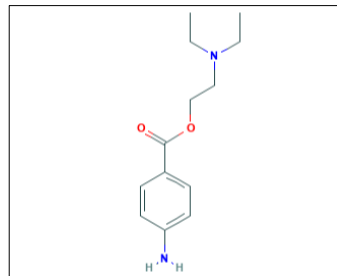
(URL:<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2337#section=Structures>).

4.2.3 PROCAÍNA

A PRO (Figura 8), assim como a LID e BEZ, também é um anestésico local e com mecanismo de ação semelhante, o que difere da LID é que os efeitos da anestesia são de curta duração, entretanto a procaína atualmente quase não possui utilização (PAPAHADJOPOULOS, 1972; RANG et al., 2016). Seus efeitos indesejáveis e tóxicos incluem problemas relacionados ao SNC como tremores, convulsões, náusea, vômito, tonturas, ansiedade, pode gerar também problemas cardíacos promovendo vasodilatação,

arritmias, bloqueio e redução dos batimentos, decréscimo do débito cardíaco, broncoespasmo, edema e, além disso, pode apresentar algumas manifestações cutâneas, dermatite alérgica, hipersensibilidade. O quadro hematológico está relacionado à hemólise e mudança morfológicas nos eritrócitos. Em doses tóxicas pode causar depressão do SNC. Em casos de overdose, os sinais e sintomas mais comuns são taquicardia, arritmias, hipertensão e taquipneia progredindo para apneia, tonturas coma. Há relato de um caso onde um paciente apresentando rabdomiólise e insuficiência renal estava intoxicado por PRO (FISCHMAN; SCHUSTER; RAJFER, 1983; SOMSEN; SCHUT, 1998, BULCÃO et al., 2010).

Figura 8 – Estrutura química da Procaína.



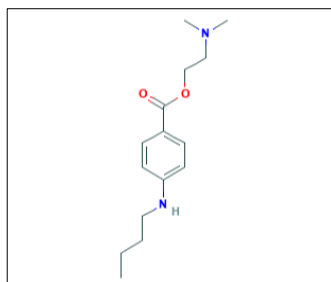
Fonte: Recuperada de PubChem

(URL:<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4914#section=2D-Structure>).

4.2.4 TETRACAÍNA

A TET (Figura 9) é um anestésico local assim como LID, BEZ e PRO. Seu mecanismo de ação é semelhante, diferindo principalmente na duração do efeito que é longa e sua absorção é rápida (COX; DURIEUX; MARCUS, 2003; RANG, et al., 2016). Os seus efeitos indesejáveis e tóxicos são relacionados com a dose administrada, quanto maior a dose maior a chance de causar toxicidade. Os sinais e sintomas incluem danos ao epitélio da córnea, epiteliopatia, defeitos epiteliais persistentes, infiltrados em córnea, quando utilizado como anestésico tópico ocular e a nível sistêmico edema, tontura, sonolência, bradicardia, arritmias, depressão da contratibilidade miocárdica, paradas respiratórias, pode levar ainda a episódios convulsivos e a morte. Em estudos pré-clínicos foi observado necrose em medula espinhal com presença de vacúolos (COX; DURIEUX; MARCUS, 2003; SWEETMAN, 2009; GATZIOUFAS; SABATINO; ANGUNAWELA, 2016, TAYEB et al., 2017).

Figura 9 – Estrutura química da Tetracaína.



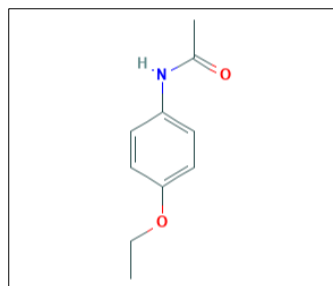
Fonte: Recuperada do PubChem

(URL:<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5411#section=2D-Structure>).

4.2.5 FENACETINA

A FEN (Figura 10) se trata de um analgésico e antipirético. Em vários países tem seu uso proibido devido à relação com a nefrotoxicidade e carcinogenicidade (DAVIDSON, 1971; COLE et al., 2010;). Seu mecanismo de ação consiste na redução da produção de prostaglandinas que sensibilizam nociceptores para bradicinina que é um mediador da inflamação (ABBOTT; HELLEMANS, 2000; RANG et al., 2016). Seu produto de biotransformação ativo é o PAR, entretanto alguns indivíduos não possuem a capacidade de metabolização por deficiência genética e acabam convertendo maior parte da fenacetina em produtos de biotransformação tóxicos (BRUNTON et al., 2012). Relatos de intoxicação aguda associados à FEN são raros devido a sua concentração tóxica ser relativamente alta, bem como sua dose letal. Entre seus efeitos indesejáveis estão doenças cardiovasculares, nefropatia analgésica e câncer de rim e bexiga, conforme mencionado anteriormente, além destes foi constatado metemoglobinemia, anemia hemolítica e distúrbios gastrintestinais (DUBACH; ROSNER; STÜRMER, 1991; PETERS et al., 1999; FUCCI, 2004; COLE et al., 2010).

Figura 10 – Estrutura química da Fenacetina.



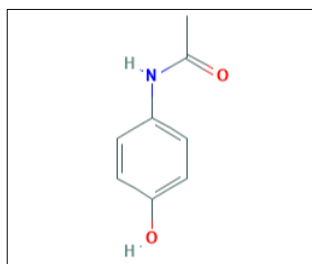
Fonte: Recuperado de PubChem

(URL:<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4754#section=2D-Structure>).

4.2.6 PARACETAMOL

O PAR ou acetaminofeno (Figura 11) também trata-se de um analgésico e antipirético. Seu mecanismo de ação consiste na inibição da enzima COX responsável pela conversão de ácido araquidônico em prostaglandinas (JÓZWIAK-BEBENISTA; NOWAK, 2014). Seus efeitos indesejáveis e tóxicos já estão bem consolidados, incluem danos hepáticos, gastrintestinais, sangramento, lesão renal, insuficiência cardíaca, infarto cardíaco e reações alérgicas na pele. Seu uso prolongado em conjunto com altas doses acaba causando o acúmulo de seu produto de biotransformação tóxico, N-acetil-p-benzo-quinona-imina (NAPQI), considerado por muitos autores como o seu maior risco. Este produto de biotransformação reativo é responsável por vários casos de toxicidade hepática e podendo levar a morte (COLE et al., 2010; RAOOF et al., 2013; BRUNE; RENNER; TIEGS, 2015; RANG, et al., 2016).

Figura 11 – Estrutura química do Paracetamol.



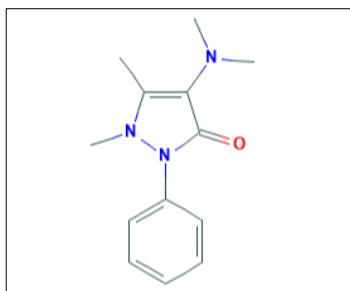
Fonte: Recuperada de PubChem

(URL:<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1983#section=2D-Structure>).

4.2.7 AMINOPIRINA

A AMI (Figura 12) possui propriedades analgésicas, antipiréticas e anti-inflamatórias (LEVY, 2000). O mecanismo de ação principal se deve a redução da síntese de prostaglandinas no tecido (ARIZA et al., 2016; RANG, et al., 2016). Entre os seus efeitos indesejáveis destaca-se a perda de consciência, convulsões, paradas respiratórias e ainda pode levar a agranulocitose, supressão da medula óssea, leucopenia, disfunção múltipla dos órgãos e ocorre a formação de nitrosaminas que são consideradas carcinogênicas. Casos de overdose são relatados quando ocorre a administração intramuscular ou violação de práticas operacionais e administração incorreta na via intravenosa (OKONEK, 1980; LEVY, 2000; SWEETMAN, 2009; LIN et al., 2010; YIN et al., 2011).

Figura 12 – Estrutura química da Aminopirina.



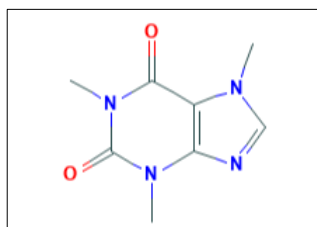
Fonte: Recuperada de PubChem

(URL:<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6009#section=2D-Structure>).

4.2.8 CAFEÍNA

A CAF (Figura 13) é considerada um estimulante do SNC (NEHLIG; DAVAL; DEBRY, 1992; PRIETO et al., 2016). O mecanismo de ação da CAF consiste principalmente no antagonismo dos receptores de adenosina A1 e A2 com isso ocorre o aumento de cAMP que é um segundo mensageiro intracelular, propagando as atividades neurais de modo mais acelerado, refletindo também em regiões periféricas uma vez que a adenosina se encontra em diferentes tecidos (CHILDS et al., 2008; VANATTOU-SAIËFOUDINE; MCNAMARA; HARKIN, 2012; DOEPKER et al., 2016) Entre seus efeitos indesejáveis encontram-se distúrbios do sono e humor apresentando estado de alerta, ansiedade demonstrando inquietação, dependência levando a seu consumo constante. Existem relatos que a cafeína pode ainda aumentar a toxicidade da COC, quando comparada com a droga pura (COLE et al., 2010).

Figura 13 – Estrutura química da Cafeína.



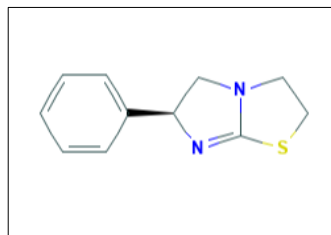
Fonte: Recuperada de PubChem

(URL:<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2519#section=2D-Structure>).

4.2.9 LEVAMISOL

O LEV (Figura 14) é um agente anti-helmíntico e imunomodulador (utilizado como adjuvante em terapias antineoplásicas) (LEMAIGNEN et al., 2014; ROCHA, R. et al., 2018). Em relação ao seu mecanismo de ação é um agonista da acetilcolina, atua nos receptores nicotínicos do músculo presentes nos parasitas, que na maioria das vezes são nematódeos, resultando em contração e posteriormente levando a paralisia das células musculares do parasita (MARTIN; ROBERTSON, 2007; RANG, et al., 2016). Foi retirado do mercado nos EUA para uso em seres humanos devido à trombocitopenia, agranulocitose e erupções cutâneas. Seu uso crônico traz agravos ainda mais significativos para a saúde do paciente como por exemplo, púrpura retiforme (NOLAN; JEN, 2015). Tem sido constatado que alguns países continuam utilizando, mas somente com a finalidade veterinária (BUCHANAN; LAVONAS, 2012).

Figura 14 – Estrutura química do Levamisol.



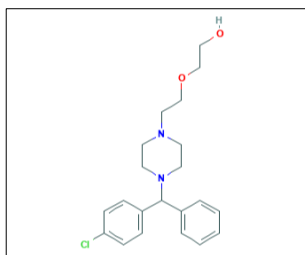
Fonte: Recuperada de PubChem

(URL:<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/26879#section=2D-Structure>).

4.2.10 HIDROXIZINA

A HDZ (Figura 15) é um anti-histamínico, possui ainda propriedades sedativas e ansiolíticas (SWEETMAN, 2009). O mecanismo de ação está relacionado ao antagonismo dos receptores H₁, inibindo assim a liberação de histamina e dos seus efeitos sistêmicos (CHURCH; CHURCH, 2013; RANG, et al., 2016). Os efeitos indesejáveis incluem principalmente sonolência, devido atravessar a barreira hematoencefálica (BHE), além de irritabilidade, tontura, alterações visuais, coordenação perturbada e náuseas (CHURCH; CHURCH, 2013; GELLER et al., 2006).

Figura 15 - Estrutura química da Hidroxizina.



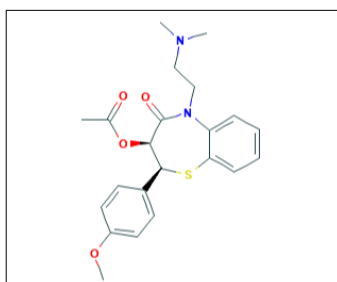
Fonte: Recuperada de PubChem

(URL:<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3658#section=2D-Structure>).

4.2.11 DILTIAZEM

O DTZ (Figura 16) é utilizado para tratamentos de arritmias cardíacas e isquemias. Age como bloqueador dos canais de cálcio, de modo a restringir o fluxo de cálcio por não permitir a abertura desse canal (APOSTOLAKOS; VARON, 1996; RANG, et al., 2016). Os efeitos indesejáveis e tóxicos do DTZ geralmente se encontram relacionados ao coração, e assim como a maioria dos adulterantes, também depende da dose administrada, apresentando edema, dor de cabeça e rubor. A overdose oferece muitos riscos ao usuário incluindo como sinais e sintomas de intoxicação, bradicardia, hipotensão, pausas sinusais, distúrbios do estado mental, choque refratário, depressão da contratilidade cardíaca e pode levar a morte, além de existir relatos de casos apresentando toxicidade tardia quando a formulação do DTZ possui liberação lenta. Os riscos de intoxicação por DTZ são acentuados devido à eliminação prolongada e início tardio dos efeitos (PUNUKOLLU et al., 2003; SICA, 2006; BRUNT et al., 2009; ELLIOTT; RAM, 2011).

Figura 16 – Estrutura química do Diltiazem.



Fonte: Recuperada de PubChem

(URL:<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/39186#section=2D-Structure>).

4.3 POSSÍVEIS MOTIVOS DA UTILIZAÇÃO DE CADA ADULTERANTE

Como já mencionado há uma ampla variedade de adulterantes encontrados nas amostras de COC. A seguir estão expostas algumas justificativas referentes à utilização desses adulterantes adicionados nas amostras deste agente tóxico (Quadro 2).

Quadro 2 – Justificativa para o uso dos adulterantes nas amostras de cocaína.

ADULTERANTE	UTILIZAÇÃO
LIDOCAÍNA	A LID é adicionada pelo fato de causar ao usuário efeito análogo ao da COC, faz com que o produto seja aparentemente de alta qualidade, devido ao fato de possuir propriedades anestésicas (EVRARD; LEGLEYE; CADET-TAÏROU, 2010).
BENZOCAÍNA	O principal motivo para sua adição em amostra de COC é proporcionar a impressão de efeito potencializado ou parecido à droga, também aumentar a dormência na região do nariz quando a droga é administrada através da via intranasal, devido as suas propriedades anestésicas (CHAKLADAR et al., 2010; SARAGHI; HERSH, 2014).
PROCAÍNA	Sua finalidade em acrescentá-la na COC é principalmente mimetizar ou aumentar os seus efeitos, dando a impressão que seja de melhor qualidade, usando substâncias que se assemelham a droga, por também tratar-se de um anestésico local (BROSÉUS; GENTILE; ESSEIVA, 2016).
TETRACAÍNA	Acredita-se que o principal motivo de ser utilizado como um adulterante nas amostras de COC seja pelo fato de potencializar os seus efeitos e ainda diminuir a sua biotransformação. Desta forma, prolonga os efeitos da droga sendo que a TET também é um anestésico local (GAMEIRO et al., 2019).
FENACETINA	A adição da FEN como adulterante da COC tem muitas incertezas relacionadas ao real motivo de sua utilização. Um aspecto bastante levantando está relacionado às suas características físicas, as quais se assemelham a da COC. Alguns autores acreditam que devido a sua analgesia serve para aliviar a dor que pode ocorrer após a administração da COC (BRUNT et al., 2009; COLE et al., 2010; KNUTH et al., 2018).
PARACETAMOL	O PAR possui maior aplicação em amostras de heroína. Entretanto vem sendo utilizado também nas amostras de COC. Acredita-se que seja

	mais utilizado para mascarar o sabor amargo da droga. Além disso possui características químicas semelhantes, como por exemplo o ponto de fusão, sendo ainda um medicamento barato, de fácil acesso (BROSÉUS; GENTILE; ESSEIVA, 2016; KUDLACEK et al., 2017).
AMINOPIRINA	Até o momento não se tem muitas evidências nem teorias sobre os motivos de sua utilização nas amostras de COC, entretanto seus efeitos tóxicos já estão elucidados (LAPACHINSKE et al., 2014; MALDANER et al., 2015).
CAFEÍNA	Se trata de um estimulante, quando adicionada a COC pode criar efeito semelhante, entretanto menor que a droga em si. Além disso, pode aumentar o efeito reforçador da droga, desta forma o usuário passa a realizar sua administração de maneira repetida (COLE et al., 2010; VANATTOU-SAIÏFOUDINE; MCNAMARA; HARKIN, 2012; PRIETO et al., 2016).
LEVAMISOL	O motivo pelo qual o LEV é adicionado à COC ainda é incerto. Existem algumas hipóteses. Dentre elas está a possibilidade de intensificar e prolongar os efeitos da COC, aumentando o seu efeito reforçador. Tem sido estudado ainda que o produto de biotransformação do LEV, o aminorex, possui propriedades anfetamínicas, o que por sua vez acaba contribuindo com os efeitos eufóricos da droga. Outra suposição está relacionada às propriedades físicas e químicas que são parecidas com a da COC, além de ser barato e de acesso fácil. Ainda existe uma outra teoria que dispõe que esse adulterante acaba sendo utilizado como “credencial”, uma marca do traficante, servindo para rastrear sua distribuição (CHANG; OSTERLOH; THOMAS, 2010; LEMAIGNEN et al., 2014; TALLARIDA et al., 2014).
HIDROXIZINA	Não se tem muita clareza em relação ao motivo de sua utilização na COC, mas acredita-se que como uma de suas características seja possuir efeito sedativo e com ação prolongada, permite ao usuário ter a sensação que pode dormir mesmo se utilizar a COC de maneira abusiva em grande quantidade (PAWLIK et al., 2015; GAMEIRO et al., 2019).
DILTIAZEM	Devido a suas propriedades antiarrítmicas, acredita-se que a sua adição

	<p>na COC sirva para atenuar os efeitos e a toxicidade cardiovascular que a droga causa ao usuário. Porém, outros estudos tem sugerido ao contrário, que os efeitos tóxicos cardiovasculares da COC sejam atribuídos ao DTZ (BRUNT et al., 2009; PAWLIK et al., 2015). Outra possibilidade de uso é relacionada à diminuição do efeito da droga na temperatura da pele, uma vez que é comum ocorrer a elevação da temperatura corporal do usuário (BROSÉUS; GENTILE; ESSEIVA, 2016).</p>
--	--

Fonte: Autora.

O perfil dos adulterantes se mostrou bem variável quando a abordagem é relacionada às classes farmacológicas. Foi possível constatar a presença de anestésicos locais (LID, BEZ, PRO, TET), analgésicos e antipiréticos (FEN, PAR, AMI), estimulante (CAF), anti-helmíntico e imunomodulador (LEV), anti-histamínico (HDZ) e antiarrítmico (DTZ). Assim como as classes farmacológicas dos adulterantes são distintas, os motivos para adicioná-los a COC também são bem variáveis. São utilizados de maneira estratégica, com os objetivos principais de mimetizar/imitar ou potencializar os efeitos da droga, tornar a administração mais eficiente e ainda possuir propriedades físicas semelhantes quando comparados à droga.

Existem estudos correlacionando à pureza da COC em locais distintos e o que se conclui é que na maioria das amostras sua pureza é muito heterogênea e variável. Em um estudo realizado durante oito anos na Espanha com amostras provenientes de apreensões, constatou-se que a variação da pureza da COC foi de uma concentração máxima de 99% e mínima de 0,6%, e concentração média de COC variando de 29,9% a 57,7% no período avaliado (NÚÑEZ; MORCILLO; MARTÍNEZ, 2017). Outro estudo realizado em Luxemburgo também com amostras apreendidas, avaliadas em um período de seis anos, sua pureza variou da concentração máxima de 99% e mínima de 0,2%, com a concentração média variando de 43,2% a 54,7% (SCHNEIDER; MEYS, 2011). No Brasil também foram realizadas análises em amostras de COC apreendidas, no entanto, o período avaliado foi menor, quatro anos. A pureza variou entre concentração máxima de 93,4% e mínima de 12,0%, com concentração média de 71,2% (BOTELHO et al., 2014).

4.4 CONSEQUÊNCIAS DA ASSOCIAÇÃO DA COCAÍNA COM OS ADULTERANTES.

Existem alguns estudos que descrevem as consequências e os efeitos da COC no organismo, entre eles estão arritmias cardíacas, espasmo de artéria coronária, infarto, acidente

vascular cerebral, convulsões, hemorragia subaracnóidea, alucinações, isquemia intestinal, infarto renal, lesão hepática aguda, rabdomiólise e pode levar a morte súbita (DERLET; ALBERTSON; THARRATT, 1991; RICHARDS et al., 2016).

A COC presente no mercado de rua como já se tem conhecimento, contém numerosas substâncias em sua composição. Quando outras substâncias farmacologicamente ativas (adulterantes) são incorporadas na droga, reações adversas e outros perigos graves podem ocorrer em suas associações (BRUNT et al., 2009). A seguir será realizada a abordagem das possíveis consequências geradas em relação à saúde dos usuários quando a COC é administrada em associação com os adulterantes.

4.4.1 LIDOCAÍNA

Devido a LID apresentar características muito semelhantes à COC, seu uso como adulterante é considerado frequente. Entretanto seus efeitos adversos e tóxicos são bem pronunciados, além de causar bradicardia pode levar à depressão respiratória, ocasionada por metahemoglobinemia induzida. A maioria dos efeitos depende da dose administrada, então quanto maior a quantidade adicionada a COC mais será a chance de ocorrer episódios de intoxicação. Em estudos pré-clínicos *in-vivo* foi evidenciado que a LID aumentou os efeitos tóxicos da COC, e ainda interagiu de maneira sinérgica aumentando os episódios convulsivos (DERLET; ALBERTSON; THARRATT, 1991; BARAT; ABDEL-RAHMAN, 1996; PAWLIK et al., 2015).

4.4.2 BENZOCAÍNA

A BEZ é considerada um anestésico seguro e de venda livre. Os episódios de toxicidade relacionados à COC e BEZ, encontram-se relacionados a convulsões e hipoxemia induzida por metahemoglobinemia, acompanhada de cianose. Concentrações de metahemoglobina acima de 50% leva o usuário à acidose, arritmias, convulsões e caso não ocorra à reversão do quadro, pode se tornar fatal (MCKINNEY; POSTIGLIONE; HEROLD, 1992; CHAKLADAR et al., 2010; SARAGHI; HERSH, 2014).

4.4.3 CAFEÍNA

O consumo da CAF é considerado seguro, entretanto existem relatos de que a CAF tem a capacidade de influenciar na toxicidade de outros estimulantes, como por exemplo do *ecstasy*. Estudos pré-clínicos demonstram que essa associação em doses altas pode resultar em

convulsões e morte (VANATTOU-SAIÏFOUDINE; MCNAMARA; HARKIN, 2012). Embora escassos os estudos que trazem o uso em associação da COC com a CAF, alguns autores tem visto em modelos pré-clínicos e clínicos que ocorre sinergismo, quando ambos são administrados concomitantemente, resultando na elevação na pressão arterial, o que pode ser letal em indivíduos vulneráveis (MEHTA; JAIN; BILLIE, 2004; RIKSEN; RONGEN; SMITS, 2009; JOHNSON; STRAIN; GRIFFITHS, 2010).

A CAF também influencia os efeitos reforçadores da COC, fazendo com que o usuário passe a administrar a droga consecutivamente, tendo uma motivação maior para consumi-la. É merecedor de alerta que a CAF, além de adulterante, se encontra disponível em vários compostos alimentícios, bebidas energéticas, chás, medicamentos, suplementos alimentares, representando um risco ainda maior para os usuários desta droga (SCHENK; HORGER; SNOW, 1990; LÓPEZ-HILL et al., 2011; PRIETO et al., 2016;).

4.4.4 FENACETINA

Não se tem muita clareza quanto os efeitos tóxicos da FEN quando utilizada em conjunto a COC, entretanto alguns estudos associam a via de administração intranasal tenha relação com o aumento da toxicidade dessa substância. Isso está interligado a possibilidade de que os produtos de biotransformação tóxicos são formados por enzimas presentes na mucosa nasal (DING; KAMINSKY, 2003; BRUNT et al., 2009).

4.4.5 LEVAMISOL

Conforme comentado anteriormente, o LEV não possui mais indicação para uso em humanos, somente veterinário, entretanto continua frequente o seu emprego como adulterante de COC (TALLARIDA et al., 2014). A COC adulterada com o LEV está associada a síndromes clínicas distintas. Relatos clínicos associam esse uso conjunto à vasculite leucocitoclástica (afetando vasos pequenos e médios), agranulocitose, síndrome antifosfolípídica temporária podendo evoluir para trombose, vasculite associada à anticorpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA) com glomerulonefrite necrosante pauci-imune, perfurações de septo nasal, púrpura necrosante, principalmente em região auricular, lombar, tronco, bochechas e membros inferiores, erupções cutâneas, fibrose túbulo-intersticial difusa e hematúria. Os mecanismos de patogênese induzidos por COC associado ao LEV não são totalmente elucidados, principalmente para os casos com glomerulonefrite envolvendo

complexos imunes e vasculites sistêmicas (HERA et al., 2011; KHAN et al., 2011; GARG et al., 2015; COLLISTER et al., 2017).

4.4.6 HIDROXIZINA

Não existem muitos estudos envolvendo o uso concomitante da COC e da HDZ. Entre seus efeitos considerados imprevisíveis estão aqueles correlacionados com a via de administração intranasal, onde podem ocorrer efeitos adversos. Na literatura existem evidências de que a COC e a HDZ são inibidores da mesma isoforma do citocromo P450, a CYP2D6, o que pode causar aumento dos efeitos adversos e das intoxicações devido o acúmulo das substâncias no organismo. A maior parte dos casos de overdose relacionados à HDZ estão vinculados à administração em conjunto com outro depressor do SNC, o que não é o caso da COC (BRUNT et al., 2009; MCINTYRE et al., 2013).

Em relação à PRO, TET, DIL, AMI, PAR, não foram encontrados estudos na literatura que descrevam as associações da COC com esses cinco adulterantes. Contudo se faz uma ressalva importante que o PAR é um medicamento de venda livre e de acesso extremamente fácil para utilizar como adulterante.

Os adulterantes influenciam de maneira importante nos testes utilizados para a identificação da COC. Testes qualitativos colorimétricos utilizados no campo forense sofre com frequência a influência direta desses adulterantes, resultando em falsos-positivos (CONCEIÇÃO et al., 2014). Neste contexto, métodos que apresentam maior especificidade denotam maior confiabilidade para serem considerados testes confirmatórios, garantindo assim uma maior segurança dos resultados obtidos (BROSÉUS; GENTILE; ESSEIVA, 2016; NÚÑEZ; MORCILLO; MARTÍNEZ, 2017).

Outra questão interessante abordada no estudo de Broséus e col. é em relação ao momento em que ocorre a adulteração da COC. Visando este objetivo avaliaram diferentes etapas da cadeia de distribuição da droga. Foram realizadas entrevistas com traficantes e verificou-se que a etapa de adulteração ocorre após a droga chegar ao país de destino e antes da chegada ao usuário. Devido ao fato da COC ser vendida em pequenas porções ao usuário, a adulteração da droga proporciona ao distribuidor/traficante obter grandes lucros com esta prática (BROSÉUS; GENTILE; ESSEIVA, 2016).

São necessários mais estudos visando a associação dos efeitos da COC na presença dos adulterantes. Existe na literatura achados que os efeitos adversos e tóxicos da COC adulterada são mais frequentes que na COC não adulterada (BRUNT et al., 2009).

Ter ciência dos adulterantes encontrados nas amostras de COC, assim como suas justificativas para a utilização trazem um alerta para a área da saúde e também contribuem para a elaboração de políticas eficazes de drogas, principalmente para seu controle, prevenção e redução de danos. Os dados levantados comprovam que a prática da adulteração pode trazer riscos para a saúde do usuário, efeitos adversos que não são atribuídos a COC isoladamente. Além disso, os adulterantes tem grande influência na identificação da droga no âmbito forense.

Vieses e incertezas ainda existem quando se trata da presença dos adulterantes nas amostras de COC. Tal fato acaba impactando no usuário que faz o consumo da droga, na inteligência forense que faz a identificação das drogas e de seus componentes, e ainda no atendimento a saúde por possuir substâncias subestimadas na composição da droga, podendo ter consequências sobre o tratamento mais adequado nos casos de intoxicações.

5 CONCLUSÃO

Os resultados obtidos no presente estudo permitem concluir que:

- Os principais adulterantes encontrados em amostras de COC foram: lidocaína, cafeína, fenacetina, levamisol, benzocaína, procaína, diltiazem, hidroxizina, aminopirina, paracetamol e tetracaína.

- As propriedades farmacológicas e os motivos para sua utilização dos adulterantes na COC são bastante distintos. Entre eles destacam-se os anestésicos locais, analgésicos e antipiréticos, estimulantes, anti-helmíntico, anti-histamínico e antiarrítmico, que são adicionados principalmente com a finalidade de potencializar ou mimetizar os efeitos da COC.

- As consequências da utilização da COC em associação com adulterantes causam inúmeros riscos a saúde do usuário. Os principais foram provocar sinergismo entre a COC e o adulterante quando usados concomitantemente, o que acaba influenciando no aumento dos efeitos tóxicos.

Portanto, o presente trabalho demonstrou a importância de ter conhecimento sobre os adulterantes presentes nas amostras de COC, voltados para o contexto de saúde pública e policial, uma vez que a posse desta informação sobre a presença desses compostos possibilita enfrentar esse problema e promover novas políticas a fim de prevenir agravos ainda maiores.

REFERÊNCIAS

- ABIN-CARRIQUIRY, J. A. *et al.* Identification and quantification of cocaine and active adulterants in coca-paste seized samples: useful scientific support to health Care. **Neurotoxicity Research**, v. 34, n. 2, p. 295–304, 2018.
- ABBOTT, F. V.; HELLEMANS, K. G. C. Phenacetin, acetaminophen and dipyron: Analgesic and rewarding effects. **Behavioural Brain Research**, v. 112, n. 1–2, p. 177–186, 2000.
- APOSTOLAKOS, M. J.; VARON, M. E. Antiarrhythmic and anti-ischemic properties of calcium-channel antagonists. **New Horizons: Science and Practice of Acute Medicine**, v. 4, n. 1, p. 45-57, 1996.
- ARIZA, A. *et al.* Pyrazolones metabolites are relevant for identifying selective anaphylaxis to metamizole. **Scientific Reports**, v. 6, p. 1–9, 2016.
- ARKSEY, H.; O'MALLEY, L. Scoping studies: towards a methodological framework. **International Journal of Social Research Methodology**, v. 8, n. 1, p. 19–32, 2005.
- BAGSHAW, K. R. *et al.* Pain management via local anesthetics and responsive hydrogels. **Therapeutic Delivery**, v. 6, n. 2, p. 165–176, 2015.
- BAKER, P. B.; GOUGH, T. A. The rapid determination of cocaine and other local anesthetics using field tests and chromatography. **Journal of Forensic Sciences**, v. 24, n. 4, p. 847-855, 1979.
- BARAT, S. A.; ABDEL-RAHMAN, M. S. Cocaine and lidocaine in combination are synergistic convulsants. **Brain Research**, v. 742, n. 1–2, p. 157–162, 1996.
- BARRIO, G. *et al.* Purity of cocaine seized in Spain, 1985-1993: variations by weight, province and year of seizure. **Forensic Science International**, v. 85, n. 1, p. 15–28, 1997.
- BEHRMAN, A. D. Luck of the draw: Common adulterants found in illicit drugs. **Journal of Emergency Nursing**, v. 34, p. 80–82, 2008.
- BERNARDO, N. P. *et al.* Caffeine and other adulterants in seizures of street cocaine in Brazil. **The International Journal of Drug Policy**, v. 14, n. 4, p. 331–334, 2003.
- BOTELHO, É. D. *et al.* Chemical profiling of cocaine seized by Brazilian federal police in 2009-2012: Major components. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 25, n. 4, p. 611–618, 2014.
- BRANCACCIO, A. *et al.* Development and validation of a diode array high performance liquid chromatography method to determine seized street cocaine sample purity. **Analytical Methods**, v. 5, n. 10, p. 2584-2590, 2013.
- BRAVO-GÓMEZ, M. E. *et al.* Revisiting a physiologically based pharmacokinetic model for cocaine with a forensic scope. **Toxicology Research**, v. 8, n. 3, p. 432–446, 2019.
- BROSÉUS, J. *et al.* Qualitative, quantitative and temporal study of cutting agents for cocaine

and heroin over 9 years. **Forensic Science International**, v. 257, p. 307–313, 2015.

BROSÉUS, J.; GENTILE, N.; ESSEIVA, P. The cutting of cocaine and heroin: A critical review. **Forensic Science International**, v. 262, p. 73–83, 2016.

BRUNE, K.; RENNER, B.; TIEGS, G. Acetaminophen/paracetamol: a history of errors, failures and false decisions. **European Journal of Pain**, v. 19, n. 7, p. 953–965, 2015.

BRUNT, T. M. *et al.* An analysis of cocaine powder in the Netherlands: Content and health hazards due to adulterants. **Addiction**, v. 104, n. 5, p. 798–805, 2009.

BRUNTON, L.L. **Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 12^a ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2012.

BUCHANAN, J. A.; LAVONAS, E. J. Agranulocytosis and other consequences due to use of illicit cocaine contaminated with levamisole. **Current Opinion in Hematology**, v. 19, n. 1, p. 27-31, 2012.

BULCÃO, R. P. *et al.* Procaína: efeitos farmacológicos e toxicológicos. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 32, n. 3, p. 297–303, 2010.

BURNETT, A. D. *et al.* Broadband terahertz time-domain spectroscopy of drugs-of-abuse and the use of principal component analysis. **Analyst-Royal Society of Chemistry**, v. 134, n. 8, p. 1658–1668, 2009.

CANTISANI, C. *et al.* New Patents on Topical Anesthetics. **Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery**, v. 8, n. 2, p. 125–131, 2015.

CARTER, J. C.; BREWER, W. E.; ANGEL, S. M. Raman spectroscopy for the in situ identification of cocaine and selected adulterants. **Society for Applied Spectroscopy**, v. 54, n. 12, p. 1876–1881, 2000.

CARVALHO, D. G.; MÍDIO, A. F. Quality of cocaine seized in 1997 in the street-drug market of São Paulo city, Brazil. **Brailian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 39, n. 1, p. 71–75, 2003.

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

CHANG, A.; OSTERLOH, J.; THOMAS, J. Levamisole: a dangerous new cocaine adulterant. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 88, n. 3, p. 408-411, 2010.

CHILDS, E. *et al.* Association between ADORA2A and DRD2 polymorphisms and caffeine-induced anxiety. **Neuropsychopharmacology**, v. 33, n. 12, p. 2791–2800, 2008.

CHURCH, M.; CHURCH, D. Pharmacology of antihistamines. **Indian Journal of Dermatology**, v. 58, n. 3, p. 219, 2013.

COLE, C. *et al.* Adulterants in illicit drugs: A review of empirical evidence. **Drug Testing**

and Analysis, v. 3, n. 2, p. 89–96, 2010.

COLLISTER, D. *et al.* ANCA associated vasculitis secondary to levamisole-adulterated cocaine with associated membranous nephropathy: a case series. **American Journal of Nephrology**, v. 45, n. 3, p. 209–216, 2017.

CONCEIÇÃO, V. N. *et al.* Estudo do teste de Scott via técnicas espectroscópicas: um método alternativo para diferenciar cloridrato de cocaína e seus adulterantes. **Química Nova**, v. 37, n. 9, p. 1538–1544, 2014.

CONE, E. J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cocaine. **Journal of Analytical Toxicology**, v. 19, n. October, p. 459–478, 1995.

COX, B.; DURIEUX, M. E.; MARCUS, M. A. E. Toxicity of local anaesthetics. **Best Practice and Research Clinical Anaesthesiology**, v. 17, n. 1, p. 111–136, 2003.

CUNNINGHAM, E. E.; VENUTO, R. C.; ZIELEZNY, M. A. Adulterants in heroin/cocaine: implications concerning heroin-associated nephropathy. **Drug and Alcohol Dependence**, v. 14, p. 19–22, 1984.

DAVIDSON, R. J. L. Phenacetin-induced haemolytic anaemia. **Journal of Clinical Pathology**, v. 24, p. 537–541, 1971.

DERLET, R. W.; ALBERTSON, T. E.; THARRATT, R. S. Lidocaine potentiation of cocaine toxicity. **Annals of Emergency Medicine**, v. 20, n. 2, p. 135–138, 1991.

DING, X.; KAMINSKY, L. S. Human Extrahepatic Cytochromes P450: function in xenobiotic metabolism and tissue-selective chemical toxicity in the respiratory and gastrointestinal tracts. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, v. 43, n. 1, p. 149–173, 2003.

DOEPKER, C. *et al.* Caffeine: Friend or Foe? **Annual Review of Food Science and Technology**, v. 7, n. 1, p. 117–137, 2016.

DUBACH, U. C.; ROSNER, B.; STÜRMER, T. An epidemiologic study of abuse of analgesic drugs. **New England Journal of Medicine**, v. 324, n. 3, p. 155–160, 1991.

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

ELLIOTT, W. J.; RAM, C. V. S. Calcium channel blockers. **Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)**, v. 13, n. 9, p. 687–9, set. 2011.

EVRARD, I.; LEGLEYE, S.; CADET-TAÏROU, A. Composition, purity and perceived quality of street cocaine in France. **International Journal of Drug Policy**, v. 21, n. 5, p. 399–406, 2010.

FARRAR, H. C. .; KEARNS, G. L. Cocaine: clinical pharmacology and toxicology. **The Journal of Pediatrics**, v. 115, n. 5 PART 1, p. 665–675, 1989.

FIORENTIN, T. R. *et al.* Determination of cutting agents in seized cocaine samples using GC–MS, GC–TMS and LC–MS/MS. **Forensic Science International**, v. 295, p. 199–206,

2019.

FISCHMAN, M. W.; SCHUSTER, C. R.; RAJFER, S. A comparison of the subjective and cardiovascular effects of cocaine and procaine in humans. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 18, n. 5, p. 711–716, 1983.

FLOREA, A. *et al.* Polymer platforms for selective detection of cocaine in street samples adulterated with levamisole. **Talanta**, v. 186, p. 362–367, 2018.

FLORIANI, G. *et al.* Development and validation of an HPLC-DAD method for simultaneous determination of cocaine, benzoic acid, benzoylecgonine and the main adulterants found in products based on cocaine. **Forensic Science International**, v. 235, p. 32–39, 2013.

FREITAS, J. M. *et al.* A portable electrochemical method for cocaine quantification and rapid screening of common adulterants in seized samples. **Sensors and Actuators, B: Chemical**, v. 243, p. 557–565, 2016.

FUCCI, N. Phenacetin and cocaine in a body packer. **Forensic Science International**, v. 141, n. 1, p. 59–61, 2004.

FUCCI, N.; GIOVANNI, N. Adulterants encountered in the illicit cocaine market. **Forensic Science International**, v. 95, n. 3, p. 247–252, 1998.

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

GAMEIRO, R. *et al.* Toxicological analysis of cocaine adulterants in blood samples. **Forensic Science International**, v. 299, p. 95–102, 1 jun. 2019.

GARG, L. *et al.* Levamisole/Cocaine induced systemic vasculitis and immune complex glomerulonephritis. **Case Reports in Nephrology**, v. 2015, p. 1–5, 2015.

GARRIDO, J. M. P. J. *et al.* Carbon nanotube β -cyclodextrin-modified electrode for quantification of cocaine in seized street samples. **Ionics**, v. 22, n. 12, p. 2511–2518, 2016.

GARZÓN M, W. F.; PARADA A, F.; FLORIÁN R, N. M. Análisis forense de muestras de cocaína producidas en Colombia: I. perfil cromatográfico de muestras de clorhidrato de cocaína. **Vitae, Revista de la Facultad de Química Farmacéutica**, v. 16, n. 2, p. 228–236, 2009.

GATZIOUFAS, Z.; SABATINO, F.; ANGUNAWELA, R. Tetracaine-enhanced transepithelial corneal collagen crosslinking. **Journal of Cataract and Refractive Surgery**, v. 42, n. 7, p. 1106, 2016.

GELLER, M. *et al.* Safety and efficacy of hydroxyzine hydrochloride: a retrospective study. **Revista Brasileira de Medicina**, v. 63, n. 5, p. 215–218, 2006.

GOLDSTEIN, R. A. *et al.* Cocaine: history, social implications, and toxicity: a review. **Seminars in Diagnostic Pathology**, v. 26, n. 1, p. 10–17, 2009.

GOSTIC, T.; KLEMENC, S. Evidence on unusual way of cocaine smuggling: cocaine-

polymethyl methacrylate (PMMA) solid solution-study of clandestine laboratory samples. **Forensic Science International**, v. 169, n. 2–3, p. 210–219, 2006.

GROBÉRIO, T. S. *et al.* Discrimination and quantification of cocaine and adulterants in seized drug samples by infrared spectroscopy and PLSR. **Forensic Science International**, v. 257, p. 297–306, 2015.

HERA, I. DE I. *et al.* Necrosis of ears after use of cocaine probably adulterated with levamisole. **Dermatology**, v. 223, n. 1, p. 25–28, 2011.

HERNÁNDEZ, A. F. *et al.* Application of the combined use of HPLC/Diode array detection and capillary GC/Nitrogen Phosphorus detection for the rapid analysis of illicit heroin and cocaine samples. **Journal of Forensic Sciences**, v. 37, n. 5, p. 1276–1282, 1992.

JAY, M. Miracle or menace?: the arrival of cocaine 1860-1900. **International Review of Neurobiology**, p. 19-31, 2015.

JOHNSON, M. W.; STRAIN, E. C.; GRIFFITHS, R. R. Effects of oral caffeine pretreatment on response to intravenous nicotine and cocaine. **Experimental and Clinical Psychopharmacology**, v. 18, n. 4, p. 305–315, 2010.

JONG, M. *et al.* Levamisole: A common adulterant in cocaine street samples hindering electrochemical detection of cocaine. **Analytical Chemistry**, v. 90, n. 8, p. 5290–5297, 2018.

JÓZWIAK-BEBENISTA, M.; NOWAK, J. Z. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. **Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research**, v. 71, n. 1, p. 11–23, 2014.

KAHMANN, A. *et al.* Wavenumber selection method to determine the concentration of cocaine and adulterants in cocaine samples. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 152, p. 120–127, 2018.

KARILA, L.; LAFAYE, G.; REYNAUD, M. L'addiction à la cocaïne: de l'épidémiologie aux approches thérapeutiques. **L'Information Psychiatrique**, v. 85, p. 647–653, 2009.

KARILA, L. *et al.* Diagnosis and consequences of cocaine addiction. **Current Medicinal Chemistry**, v. 19, n. 33, p. 5612–5618, 2012.

KHAN, T. A. *et al.* Vasculopathy, hematological, and immune abnormalities associated with levamisole-contaminated cocaine use. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, v. 41, n. 3, p. 445–454, 2011.

KIM, S. T.; PARK, T. Acute and chronic effects of cocaine on cardiovascular health. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 584, p. 1–22, 2019.

KING, L. A. Drug content of powders and other illicit preparations in the UK. **Forensic Science International**, v. 85, n. 2, p. 135–147, 1996.

KNUTH, M. *et al.* Analysis of cocaine adulterants in human brain in cases of drug-related death. **Forensic Science International**, v. 285, p. 86–92, 2018.

KRISTENSEN, A. S. *et al.* SLC6 neurotransmitter transporters: structure, function, and regulation. **Pharmacological Reviews**, v. 63, n. 3, p. 585–640, 2011.

KUDLACEK, O. *et al.* Cocaine adulteration. **Journal of Chemical Neuroanatomy**, v. 83–84, p. 75–81, 2017.

LABERKE, P. J. *et al.* Dual-energy CT behavior of heroin, cocaine, and typical adulterants. **Forensic Science, Medicine, and Pathology**, v. 11, n. 1, p. 20–28, 2015.

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**, v. 247, p. 48–53, 2014.

LEMAIGNEN, A. *et al.* Agranulocytose et vascularite chez un patient cocaïnomanie: Lévamisole ou l'autre poison caché. **Revue de Medecine Interne**, v. 35, n. 10, p. 676–679, 2014.

LEVY, M. Hypersensitivity to pyrazolones. **Thorax**, v. 55, n. 2, p. 72–74, 2000.

LIN, D. *et al.* Determination of aminopyrine in human plasma by LC-MS-MS. **Chromatographia**, v. 71, n. 9–10, p. 927–931, 2010.

LIU, C.; HUA, Z.; MENG, X. Applicability of ultra-high performance liquid chromatography-quadrupole-time of flight mass spectrometry for cocaine profiling. **Drug Testing and Analysis**, v. 9, n. 8, p. 1152–1161, 2016.

LÓPEZ-HILL, X. *et al.* Coca-paste seized samples characterization: chemical analysis, stimulating effect in rats and relevance of caffeine as a major adulterant. **Behavioural Brain Research**, v. 221, n. 1, p. 134–141, 2011.

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

MALDANER, A. O. *et al.* Brazilian federal district cocaine chemical profiling - Mass balance approach and new adulterant routinely quantified (Aminopyrine). **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 26, n. 6, p. 1227–1231, 2015.

MALDANER, A. O. *et al.* Chemical profiling of street cocaine from different Brazilian regions. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 27, n. 4, p. 719–726, 2015.

MARCELO, M. C. A. *et al.* Determination of cocaine and its main adulterants in seized drugs from Rio Grande do Sul, Brazil, by a Doehlert optimized LC-DAD method. **Analytical Methods**, v. 8, n. 26, p. 5212–5217, 2016.

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

MARKEL, H. Uber Coca: Sigmund Freud, Carl Koller, and Cocaine. **JAMA**, v. 305, p. 1360–1361, 2011.

MARRA, M. C. *et al.* Fast determination of cocaine and some common adulterants in seized

cocaine samples by capillary electrophoresis with capacitively coupled contactless conductivity detection. **Analytical Methods**, v. 10, n. 24, p. 2875–2880, 2018.

MARTELL, B. *et al.* Pharmacokinetics of lidocaine and its metabolites following vaginal administration of lidocaine gel to healthy female subjects. **Clinical Pharmacology in Drug Development**, v. 6, n. 1, p. 27–35, 2017.

MARTELLO, S. *et al.* Levamisole in illicit trafficking cocaine seized: a one-year study. **Journal of Psychoactive Drugs**, v. 49, n. 5, p. 408–412, 2017.

MATERAZZI, S. *et al.* Cocaine profiling: Implementation of a predictive model by ATR-FTIR coupled with chemometrics in forensic chemistry. **Talanta**, v. 166, p. 328–335, 2017.

MARTIN, R. J.; ROBERTSON, A. P. Mode of action of levamisole and pyrantel, anthelmintic resistance, E153 and Q57. **Parasitology**, v. 124, p. 1093–1104, 2007.

MCINTYRE, I. M. *et al.* Hydroxyzine distribution in postmortem cases and potential for redistribution. **Forensic Science International**, v. 231, n. 1–3, p. 28–33, 2013.

MCKINNEY, C. D.; POSTIGLIONE, K. F.; HEROLD, D. A. Benzocaine-adulterated street cocaine in association with methemoglobinemia. **Clinical Chemistry**, v. 38, n. 4, p. 596–597, 1992.

MEHTA, M. C.; JAIN, A. C.; BILLIE, M. Effects of cocaine and caffeine alone and in combination on cardiovascular performance: an experimental hemodynamic and coronary flow reserve study in a canine model. **International Journal of Cardiology**, v. 97, n. 2, p. 225–232, 2004.

MIRÓ, Ò. *et al.* Epidemiology, clinical features and management of patients presenting to European emergency departments with acute cocaine toxicity: comparison between powder cocaine and crack cocaine cases. **Clinical Toxicology**, s.v., s. n., p. 1–9, 2019.

MOREIRA, R. C. *et al.* Screening of seized cocaine samples using electrophoresis microchips with integrated contactless conductivity detection. **Electrophoresis**, v. 39, p. 2188–2194, 2018.

NEHLIG, A.; DAVAL, J. L.; DEBRY, G. Caffeine and the central nervous system: mechanisms of action, biochemical, metabolic and psychostimulant effects. **Brain Research Reviews**, v. 17, n. 7, p. 139–170, 1992.

NIEMANN, A. Ueber eine neue organische base in den cocablättern. **Archiv der Pharmacie**, v. 153, p. 129–155, 1860.

NOLAN, A. L.; JEN, K. Y. Pathologic manifestations of levamisole-adulterated cocaine exposure. **Diagnostic Pathology**, v. 10, n. 1, p. 1–6, 2015.

NÚÑEZ, M. DE LOS Á. V.; MORCILLO, J. S.; MARTÍNEZ. Purity and adulteration in cocaine seizures and drug market inspection in Galicia (Spain) across an eight-year period. **Drug Testing and Analysis**, v. 10, n. 2, p. 381–391, 2017.

OKONEK, S. Intoxication with pyrazolones. **Journal of Clinical Pharmacology**, v. 10, p.

385-390, 1980.

OLIVEIRA, C. M. B.; ISSY, A. M.; SAKATA, R. K. Lidocaína por via venosa intraoperatória. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 6, n. 3, p. 325-333, 2010.

PACHECO, W. F. *et al.* Development of an analytical methodology for chemical profile of cocaine seized in Rio de Janeiro, Brazil. **Brazilian Journal of Analytical Chemistry**, v. 5, n. 18, p. 28–39, 2018.

PAPAHADJOPOULOS, D. Studies on the mechanism of action of local anesthetics with phospholipid model membranes. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 265, n. 2, p. 169–186, 1972.

PAWLIK, E. *et al.* Drug-related death: Adulterants from cocaine preparations in lung tissue and blood. **Forensic Science International**, v. 249, p. 294–303, 2015.

PENIDO, C. A. F. O. *et al.* Identification of different forms of cocaine and substances used in adulteration using near-infrared raman spectroscopy and infrared absorption spectroscopy. **Journal of Forensic Sciences**, v. 60, n. 1, p. 171–178, 2014.

PETERS, J. M. *et al.* Role of CYP1A2 in the toxicity of long-term phenacetin feeding in mice. **Toxicological Sciences**, v. 50, n. 1, p. 82–89, 1999.

PICHINI, S. *et al.* Purity and adulterant analysis of some recent drug seizures in Italy. **Drug Testing and Analysis**, v. 9, n. 3, p. 485–490, 2016.

PITCHOT, W. *et al.* Addiction à la cocaïne. **Revue Medicale de Liege**, v. 68, n. 5–6, p. 294–297, 2013.

POLÍCIA FEDERAL MINISTÉRIO DA JUSTIÇA E SEGURANÇA PÚBLICA. **Estatística de Drogas Apreendidas**. Brasília, 2016. Disponível em: <http://www.pf.gov.br/imprensa/estatistica/drogas>. Acesso em: 12 jun. 2019.

PRIETO, J. P. *et al.* Caffeine, a common active adulterant of cocaine, enhances the reinforcing effect of cocaine and its motivational value. **Psychopharmacology**, v. 233, n. 15–16, p. 2879–2889, 2016.

PUNUKOLLU, G. *et al.* Delayed presentation of calcium channel antagonist overdose. **American journal of therapeutics**, v. 10, n. 2, p. 132–4, 2003.

PUBCHEM. **Acetaminophen**. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1983>. Acesso em: 28 nov. 2019.

PUBCHEM. **Aminopyrine**. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6009#section=2D-Structure>. Acesso em: 28 nov. 2019.

PUBCHEM. **Benzocaine**. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2337#section=Structures>. Acesso em: 28 nov. 2019.

PUBCHEM. **Caffeine**. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2519>. Acesso em: 28 nov. 2019.

PUBCHEM. **Cocaine**. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/446220>. Acesso em: 09 mai. 2019.

PUBCHEM. **Diltiazem**. Disponível em: Acesso em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/39186#section=2D-Structure>. 28 nov. 2019.

PUBCHEM. **Hydroxyzine**. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3658#section=2D-Structure>. Acesso em: 28 nov. 2019.

PUBCHEM. **Levamisole**. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/26879#section=2D-Structure>. Acesso em: 28 nov. 2019.

PUBCHEM. **Lidocaine**. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3676#section=2D-Structure>. Acesso em: 28 nov. 2019.

PUBCHEM. **Phenacetin**. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4754#section=2D-Structure>. Acesso em: 28 nov. 2019.

PUBCHEM. **Procaine**. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4914#section=2D-Structure>. Acesso em: 28 nov. 2019.

PUBCHEM. **Tetracaine**. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5411#section=2D-Structure>. Acesso em: 28 nov. 2019.

RANG, H. P. *et al.* **Rang & Dale Farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

RAOOF, H. *et al.* Synthesis of metabolites of paracetamol and cocaine via photooxidation on TiO₂ catalyzed by UV light. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v. 118, p. 49–57, 5 jan. 2013.

RICHARDS, J. R. *et al.* Treatment of cocaine cardiovascular toxicity: A systematic review. **Clinical Toxicology**, v. 54. n. 5, p. 345-364, 2016.

RIKSEN, N. P.; RONGEN, G. A.; SMITS, P. Acute and long-term cardiovascular effects of coffee: Implications for coronary heart disease. **Pharmacology and Therapeutics**, v. 121, n. 2, p. 185-191, 2009.

ROCHA, R. G. *et al.* Simple strategy for selective determination of levamisole in seized cocaine and pharmaceutical samples using disposable screen-printed electrodes. **Electroanalysis**, v. 31, n. 1, p. 153–159, 2018.

ROCHA, W. W. F. *et al.* Quantification of cocaine and its adulterants by nuclear magnetic

- resonance spectroscopy without deuterated solvents (No-D qNMR). **Analytical Methods**, v. 10, p. 1685–1694, 2018.
- RODRIGUES, N. V. S. *et al.* Analysis of seized cocaine samples by using chemometric methods and FTIR spectroscopy. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 24, n. 3, p. 507–517, 2013.
- RONCERO, C. *et al.* An international perspective and review of cocaine-induced psychosis: A call to action. **Substance Abuse**, v. 35, n. 3, p. 321–327, 2014.
- RUBIO, N. C. *et al.* Discrimination between chewing of coca leaves or drinking of coca tea and smoking of “paco” (coca paste) by hair analysis. A preliminary study of possibilities and limitations. **Forensic Science International**, v. 297, p. 171–176, 1 abr. 2019.
- SABOGAL-CARMONA, J. S.; URREGO-NOVOA, J. R. Composición química de muestras de bazuco incautado en Colombia primer semestre de 2010. **Revista de Salud Publica**, v. 14, n. 6, p. 1010–1021, 2012.
- SANT’ANA, L. D. *et al.* Evaluation of cocaine samples seized in the streets of the state of Rio de Janeiro, Brazil. **Quimica Nova**, v. 42, n. 4, p. 379–386, 2019.
- SARAGHI, M.; HERSH, E. V. Potential diversion of local anesthetics from dental offices for use as cocaine adulterants. **Journal of the American Dental Association**, v. 145, n. 3, p. 256–259, 2014.
- SCHENK, S.; HORGER, B.; SNOW, S. Caffeine preexposure sensitizes rats to the motor activating effects of cocaine. **Behavioural pharmacology**, v. 1, n. 5, p. 447–451, 1990.
- SCHNEIDER, S.; MEYS, F. Analysis of illicit cocaine and heroin samples seized in Luxembourg from 2005-2010. **Forensic Science International**, v. 212, n. 1–3, p. 242–246, 2011.
- SHANNON, M. Clinical toxicity of cocaine adulterants. **Annals of Emergency Medicine**, v. 17, n. 11, p. 1243–1247, 1988.
- SHIMIZU, K. *et al.* The tissue distribution of lidocaine in acute death due to overdosing. **Legal Medicine**, v. 2, n. 2, p. 101–105, 2000.
- SHORTER, D.; DOMINGO, C. B.; KOSTEN, T. R. Emerging drugs for the treatment of cocaine use disorder: a review of neurobiological targets and pharmacotherapy. **Expert Opinion on Emerging Drugs**, v. 20, n. 1, p. 15–29, 2014.
- SICA, D. A. Pharmacotherapy review: calcium channel blockers. **Journal of clinical hypertension**, v. 8, n. 1, p. 53–56, 2006.
- SILVA, A. F. *et al.* Cocaine and adulterants analysis in seized drug samples by infrared spectroscopy and MCR-ALS. **Forensic Science International**, v. 290, p. 169–177, 2018.
- SILVA, G. O.; DE ARAUJO, W. R.; PAIXÃO, T. R. L. C. Portable and low-cost colorimetric office paper-based device for phenacetin detection in seized cocaine samples. **Talanta**, v. 176, p. 674–678, 2017.

- SKOUPÁ, V. *et al.* Role of TiO₂ nanoparticles and UV irradiation in the enhancement of SERS spectra to improve levamisole and cocaine detection on Au substrates. **Langmuir-American Chemical Society**, v. 35, n. 13, p. 4540–4547, 2019.
- SOLIMINI, R. *et al.* Adulteration practices of psychoactive illicit drugs: an updated review. **Current Pharmaceutical Biotechnology**, v. 18, p. 524–530, 2017.
- SOLOMON, N.; HAYES, J. Levamisole: a high performance cutting agent. **Academic Forensic Pathology**, v. 7, n. 3, p. 469–476, 2017.
- SOMSEN, G. A.; SCHUT, N. H. Acute renal failure due to self-medication. **The Netherlands journal of medicine**, v. 53, n. 1, p. 45–6, 1998.
- SORDO, L. *et al.* Cocaine use and risk of stroke: a systematic review. **Drug and Alcohol Dependence**, v. 142, p. 1–13, 2014.
- SOUZA, L. M. *et al.* A survey of adulterants used to cut cocaine in samples seized in the Espírito Santo State by GC-MS allied to chemometric tools. **Science and Justice**, v. 56, n. 2, p. 73–79, 2016.
- STOJANOVSKA, N. *et al.* Qualitative analysis of seized cocaine samples using desorption electrospray ionization- mass spectrometry (DESI-MS). **Drug Testing and Analysis**, v. 7, n. 5, p. 393–400, 2014.
- SWEETMAN S. Martindale: **The complete Drug Reference**. 36 ed. Londres: Pharmaceutical Press, 2009.
- TALLARIDA, C. S. *et al.* Levamisole and cocaine synergism: A prevalent adulterant enhances cocaine's action in vivo. **Neuropharmacology**, v. 79, p. 590–595, 2014.
- TAYEB, B. O. *et al.* Topical anaesthetics for pain control during repair of dermal laceration. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 2, p. 1-77, 2017.
- TORRES, G. E.; GAINETDINOV, R. R.; CARON, M. G. Plasma membrane monoamine transporters: Structure, regulation and function. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 4, n. 1, p. 13–25, 2003.
- TSUJIKAWA, K. *et al.* Development of a new field-test procedure for cocaine. **Forensic Science International**, v. 270, p. 267–274, 2017.
- UNODC. **World Drug Report 2013**. Vienna, 2013. Disponível em: https://www.unodc.org/documents/lpobrazil/Topics_drugs/WDR/2013/PTReferencias_BRA_Portugues.pdf. Acesso em: 22 maio 2019.
- UNODC. **World Drug Report 2018 Analisis of drug markets**. Vienna, 2018. Disponível em: https://www.unodc.org/wdr2018/prelaunch/WDR18_Booklet_3_DRUG_MARKETS.pdf. Acesso em: 19 maio 2019.

UNODC. **World Drug Report 2019 Book 4 Stimulants**. Vienna, 2019. Disponível em: https://wdr.unodc.org/wdr2019/prelaunch/WDR19_Booklet_4_STIMULANTS.pdf. Acesso em: 01 nov. 2019.

U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE - NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. PubChem Compound Database. **Cocaine**. EUA. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/446220>. Acesso em: 09 maio 2019.

VANATTOU-SAIFOUDINE, N.; MCNAMARA, R.; HARKIN, A. Caffeine provokes adverse interactions with 3,4- methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'ecstasy') and related psychostimulants: Mechanisms and mediators. **British Journal of Pharmacology**, v. 167, n. 5, p. 946–959, 2012.

VINKOVIC, K.; GALIC, N.; SCHMID, M. G. Micro-HPLC–UV analysis of cocaine and its adulterants in illicit cocaine samples seized by Austrian police from 2012 to 2017. **Journal of Liquid Chromatography and Related Technologies**, v. 41, n. 1, p. 6–13, 2018.

VOHRA, R. *et al.* Pediatric exposures to topical benzocaine preparations reported to a statewide poison control system. **Western Journal of Emergency Medicine**, v. 18, n. 5, p. 923–927, 2017.

WEIBEL, S. *et al.* Efficacy and safety of intravenous lidocaine for postoperative analgesia and recovery after surgery: a systematic review with trial sequential analysis. **British Journal of Anaesthesia**, v. 116, n. 6, p. 770-783, 2016.

WIELENGA, V.; GILCHRIST, D. From gold-medal glory to prohibition: the early evolution of cocaine in the United Kingdom and the United States. **Journal of the Royal Society of Medicine Short Reports**, v. 4, n. 5, p. 1–5, 2013.

YILDIRIM, A. B.; BASARICI, I.; KUCUK, M. Recurrent ventricular arrhythmias and myocardial infarctions associated with cocaine induced reversible coronary vasospasm. **Cardiology Journal**, v. 17, n. 5, p. 512–517, 2010.

YIN, H. *et al.* Determination aminopyrine in pharmaceutical formulations based on APTS-Fe₃O₄ nanoparticles modified glassy carbon electrode. **Journal of Solid State Electrochemistry**, v. 16, n. 2, p. 731–738, 2011.

ZACCA, J. J. *et al.* Brazilian federal police drug chemical profiling - The PeQui Project. **Science and Justice**, v. 54, n. 4, p. 300–306, 2014.

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

APÊNDICE A – Estudos selecionados

Ordem	Ano de publicação/País	Título	Revista	Adulterantes	Autores
1	1979, Londres	The Rapid Determination of Cocaine and Other Local Anesthetics Using Field Tests and Chromatography	<i>Journal of Forensic Sciences</i>	Amilocaína, Lidocaína, Piperocaína, Mepivacaína, Tetracaína, Bupivacaína, Proximetacaína, Butacaína, Cinchocaina, Ciclometicaína	Baker, P.; Gough, T.
2	1984, EUA	Adulterants in heroin/cocaine: implications concerning heroin-associated nephropathy	<i>Drug and Alcohol Dependence</i>	Lidocaína	Cunningham, E.; Venuto, R.; Zielesny, M.
3	1988, EUA	Clinical toxicity of cocaine adulterants	<i>Annals of Emergency Medicine</i>	Lidocaína, Procaína, Benzocaína, Tetracaína, Cafeína, Efedrina, Fenilpropanolamina, Acetaminofeno, Pemolina, Acido Acetilsalicílico.	Shannon, M.
4	1992, Espanha	Application of the combined use of HPLC/Diode array detection and capillary GC/nitrogen phosphorus detection for the rapid analysis of illicit heroin and cocaine samples	<i>Journal of Forensic Sciences</i>	Benzocaína, Lidocaína, Mepivacaína	Hernández, A.; et al.
5	1997, Espanha	Purity of cocaine seized in Spain, 1985-1993: variations by weight, province and year of seizure	<i>Forensic Science International</i>	Lidocaína, Procaína, Cafeína, Piracetam.	Barrio, G. et al.
6	1998, Itália	Adulterants encountered in the illicit cocaine market	<i>Forensic Science International</i>	Lidocaína, Cafeína, Aminofenazona, Difenidramina, Dipirona, Efedrina, Fenacetina, Fendimetrazina, Fenmetrazina, Fenobarbital, Fentermina, Procaína, Salicilamida.	Fucci, N.; Giovanni, N..
7	2000, Colômbia	Raman Spectroscopy for the in Situ Identification of Cocaine and Selected Adulterants	<i>Applied Spectroscopy</i>	Lidocaína, Benzocaína.	Carter, J.; Brewer, W.; Angel, S.
8	2003, Brasil	Caffeine and other adulterants in	<i>International Journal</i>	Cafeína, Lidocaína,	Bernardo, N.; et al.

		seizures of street cocaine in Brazil	<i>of Drug Policy</i>	Prilocaina.	
9	2003, Brasil	Quality of cocaine seized in 1997 in the street-drug market of São Paulo city, Brazil	<i>Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences</i>	Lidocaína, Procaína, Cafeína.	Carvalho, D.; Mídio, A.
10	2006, Eslovênia	Evidence on unusual way of cocaine smuggling: Cocaine-polymethyl methacrylate (PMMA) solid solution-study of clandestine laboratory samples	<i>Forensic Science International</i>	Fenacetina, Lidocaína, Procaína	Gostic, T.; Klemenc, S..
11	2008, EUA	Luck of the draw: common adulterants found in illicit drugs	<i>Journal of Emergency Nursing</i>	Diltiazem, Hidroxizina, Metilefredina.	Behrman, A.
12	2009, Holanda	An analysis of cocaine powder in the Netherlands: content and health hazards due to adulterants	<i>Addiction</i>	Fenacetina, Lidocaína, Procaína, Benzocaína, Cafeína, Hidroxizina, Diltiazem, Levamisol, Atropina.	Brunt, T. M.; et al.
13	2009, Reino Unido	Broadband terahertz time-domain spectroscopy of drugs-of-abuse and the use of principal component analysis	<i>Analyst</i>	Cafeína, Lidocaína, Hidroxizina, Benzocaína, Tetramizol, Diltiazem.	Burnett, A. D.; et al.
14	2009, Colômbia	Análisis forense de muestras de cocaína producidas en Colombia: I. Perfil cromatográfico de muestras de clorhidrato de cocaína	<i>Vitae, Revista de la Facultad de Química Farmaceutica</i>	Cafeína, Fenacetina, Levamisol, Hidroxizina.	Garzón, F.; Parada, F.; Florián, N.
15	2010, Reino Unido	Adulterants in illicit drugs: a review of empirical evidence	<i>Drug Testing and Analysis</i>	Lidocaína, Fenacetina, Levamisol, Procaína, Cafeína, Estricnina.	Cole, C.; et al.
16	2010, França	Composition, purity and perceived quality of street cocaine in France	<i>International Journal of Drug Policy</i>	Fenacetina, Cafeína, Lidocaína, Paracetamol, Diltiazem, Levamisol, Hidroxizina, Acido Acetilsalicílico, Propoxifeno, Fenmetrazina	Evrard, I.; Legleye, S.; Cadet-Taïrou, A..
17	2011, Luxemburgo	Analysis of illicit cocaine and heroin samples seized in Luxembourg from 2005-2010	<i>Forensic Science International</i>	Fenacetina, Cafeína, Diltiazem, Lidocaína, Levamisol, Hidroxizina,	Schneider, S.; Meys, F.

				Procaína, Paracetamol, Ibuprofeno, Metilefedrina, Diclofenaco, Benzocaína, Efedrina, Atropina.	
18	2012, Colômbia	Composición química de muestras de bazuco incautado en Colombia primer semestre de 2010	<i>Revista de Salud Publica</i>	Cafeína, Fenacetina.	Sabogal-Carmona, J.; Urrego-Novoa, J.
19	2013, Brasil	Analysis of seized cocaine samples by using chemometric methods and FTIR spectroscopy	<i>Journal of the Brazilian Chemical Society</i>	Lidocaína, Cafeína, Benzocaína	Rodrigues, N.; et al.
20	2013, Itália	Development and validation of a diode array high performance liquid chromatography method to determine seized street cocaine sample purity	<i>Analytical Methods</i>	Cafeína, Lidocaína, Procaína, Fenacetina, Levamisol.	Brancaccio, A.; et al.
21	2013, Brasil	Evaluation of the composition of street cocaine seized in two regions of Brazil	<i>Science and Justice</i>	Benzocaína, Cafeína, Lidocaína.	Magalhães, E.; et al.
22	2013, Brasil	Development and validation of an HPLC-DAD method for simultaneous determination of cocaine, benzoic acid, benzoylecgonine and the main adulterants found in products based on cocaine	<i>Forensic Science International</i>	Cafeína, Lidocaína, Fenacetina, Benzocaína, Diltiazem.	Floriani, G.; et al.
23	2014, Brasil	Chemical profiling of cocaine seized by Brazilian federal police in 2009-2012: Major components	<i>Journal of the Brazilian Chemical Society</i>	Fenacetina, Levamisol, Cafeína, Lidocaína.	Botelho, É.; et al.
24	2014, Brasil	Estudo do teste de Scott via técnicas espectroscópicas: um método alternativo para diferenciar cloridrato de cocaína e seus adulterantes	<i>Química Nova</i>	Lidocaína, Prometazina.	Conceição, V.; et al.
25	2014, Brasil	Purity and adulterant analysis of crack seizures in Brazil	<i>Forensic Science International</i>	Lidocaína, Cafeína, Benzocaína, Procaína	Fukushima, A.; et al.
26	2014, Austrália	Qualitative analysis of seized cocaine samples using desorption	<i>Drug Testing and Analysis</i>	Levamisol, Hidroxizina.	Stojanovska, N.; et al.

		electrospray ionization- mass spectrometry (DESI-MS)			
27	2014, Brasil	Profiling cocaine by ATR–FTIR	<i>Forensic Science International</i>	Lidocaína, Cafeína, Fenacetina.	Marcelo, M.; et al.
28	2014, Brasil	Identification of different forms of cocaine and substances used in adulteration using near-infrared raman spectroscopy and infrared absorption spectroscopy	<i>Journal of Forensic Sciences</i>	Lidocaína, Benzocaína, Cafeína.	Penido, C.; et al.
29	2014, Brasil	Analysis of cocaine and its adulterants in drugs for international trafficking seized by the Brazilian Federal Police	<i>Forensic Science International</i>	Levamisol, Lidocaína, Cafeína, Fenacetina, Aminopirina	Lapachinske, S.; et al.
30	2015, Suíça	Dual-energy CT behavior of heroin, cocaine, and typical adulterants	<i>Forensic Science, Medicine, and Pathology</i>	Fenacetina, Cafeína, Levamisol.	Laberke, P.; et al.
31	2015, Brasil	Chemical profiling of street cocaine from different brazilian regions	<i>Journal of the Brazilian Chemical Society</i>	Levamisol, Fenacetina, Cafeína, Aminopirina, Lidocaína, Benzocaína, Procaína.	Maldaner, A.; et al.
32	2015, Brasil	Discrimination and quantification of cocaine and adulterants in seized drug samples by infrared spectroscopy and PLSR	<i>Forensic Science International</i>	Benzocaína, Lidocaína, Procaína, Levamisol, Paracetamol, Aminopirina, Hidroxizina, Diltiazem, Fenacetina	Grobério, T.; et al.
33	2015, Suíça	Qualitative, quantitative and temporal study of cutting agents for cocaine and heroin over 9 years	<i>Forensic Science International</i>	Fenacetina, Levamisol, Lidocaína, Cafeína, Diltiazem, Hidroxizina, Procaína, Tetracaína, Paracetamol, Benzocaína.	Broséus, J.; et al.
34	2015, Brasil	A survey of adulterants used to cut cocaine in samples seized in the Espírito Santo State by GC-MS allied to chemometric tools	<i>Science and Justice</i>	Fenacetina, Cafeína, Lidocaína,	Souza, L.; et al.
35	2015, Brasil	Brazilian federal district cocaine chemical profiling - Mass balance approach and new adulterant	<i>Journal of the Brazilian Chemical Society</i>	Fenacetina, Levamisol, Cafeína, Aminopirina, Lidocaína, Benzocaína,	Maldaner, A.; et al.

		routinely quantified (Aminopyrine)		Diltiazem.	
36	2016, Suíça	The cutting of cocaine and heroin: a critical review	<i>Forensic Science International</i>	Cafeína, Diltiazem, Hidroxizina, Levamisol, Lidocaína e Fenacetina.	Broséus, J.; Gentile, N.; Esseiva, P..
37	2016, Brasil	Determination of cocaine and its main adulterants in seized drugs from Rio Grande do Sul, Brazil, by a Doehlert optimized LC-DAD method	<i>Analytical Methods</i>	Fenacetina, Levamisol, Cafeína.	Marcelo, M.; et al.
38	2016, Brasil	A portable electrochemical method for cocaine quantification and rapid screening of common adulterants in seized samples	<i>Sensors and Actuators, B: Chemical</i>	Fenacetina, Cafeína, Lidocaína, Paracetamol.	Freitas, J.; et al.
39	2016, Itália	Purity and adulterant analysis of some recent drug seizures in Italy	<i>Drug Testing and Analysis</i>	Levamisol, Diltiazem, Aminopirina, Hidroxizina, Etilfenidato, α -pirrolidinovalerofenona (α -PVP), Cafeína, Cetamina, Fenacetina, Procaína.	Pichini, S.; et al.
40	2016, China	Applicability of ultra-high performance liquid chromatography-quadrupole-time of flight mass spectrometry for cocaine profiling	<i>Drug Testing and Analysis</i>	Levamisol, Cafeína, Lidocaína, Fenacetina, Hidroxizina	Liu, C.; Hua, Z.; Meng, X.
41	2017, Itália	Cocaine profiling: Implementation of a predictive model by ATR-FTIR coupled with chemometrics in forensic chemistry	<i>Talanta</i>	Fenacetina, Cafeína, Lidocaína.	Materazzi, S.; et al.
42	2017, Espanha	Purity and adulteration in cocaine seizures and drug market inspection in Galicia (Spain) across an eight-year period	<i>Drug Testing and Analysis</i>	Acido Acetilsalicílico, Fenacetina, Ibuprofeno, Metamizol(dipirona), Paracetamol, Gabapentina, Benzocaína, Cetamina, Lidocaína, Procaína, Tetracaína, Diltiazem, Cafeína, Efedrina, Piracetam, Levamisol, Tetramisol.	Núñez, M; Morcillo, J.; Martínez, M.

43	2017, Áustria	Cocaine adulteration	<i>Journal of Chemical Neuroanatomy</i>	Paracetamol, Fenacetina, Lidocaína, Levamisol, Cafeína, Diltiazem, Procaína, Hidroxizina, Tetracaína, Benzocaína.	Kudlacek, O.; et al.
44	2017, Itália	Adulteration practices of psychoactive illicit drugs: an updated review	<i>Current Pharmaceutical Biotechnology</i>	Levamisol, Fenacetina, Lidocaína, Paracetamol, Cafeína, Procaína, Diltiazem, Hidroxizina, Estriquinina, Metamizol (dipirona), Aminopirina	Solimini, R.; et al.
45	2017, Granada	Levamisole: a high performance cutting agent	<i>Academic Forensic Pathology</i>	Levamisol	Solomon, N.; Hayes, J.
46	2017, Brasil	Portable and low-cost colorimetric office paper-based device for phenacetin detection in seized cocaine samples	<i>Talanta</i>	Cafeína, Fenacetina.	Silva, G.; Araujo, W.; Paixão, T.
47	2018, Áustria	Micro-HPLC–UV analysis of cocaine and its adulterants in illicit cocaine samples seized by Austrian police from 2012 to 2017	<i>Journal of Liquid Chromatography and Related Technologies</i>	Cafeína, Levamisol, Fenacetina, Benzocaína, Lidocaína,	Vinkovic, K.; Galic, M.; Schmid, M.
48	2018, Brasil	Simple strategy for selective determination of levamisole in seized cocaine and pharmaceutical samples using disposable screen-printed electrodes	<i>Electroanalysis</i>	Levamisol	Rocha, R.; et al.
49	2018, Brasil	Quantification of cocaine and its adulterants by nuclear magnetic resonance spectroscopy without deuterated solvents (No-D qNMR)	<i>Analytical Methods</i>	Cafeína, Procaína, Lidocaína, Fenacetina,	Rocha, W.; et al.
50	2018, Brasil	Wavenumber selection method to determine the concentration of cocaine and adulterants in cocaine samples	<i>Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis</i>	Cafeína, Fenacetina, Levamisol, Lidocaína.	Kahmann, A.; et al.
51	2018, Bélgica	Levamisole: A common adulterant in cocaine street samples hindering electrochemical detection of	<i>Analytical Chemistry</i>	Levamisol	Jong, M.; et al.

		cocaine			
52	2018, Brasil	Development of an analytical methodology for chemical profile of cocaine seized in Rio de Janeiro, Brazil	<i>Brazilian Journal of Analytical Chemistry</i>	Diltiazem, Cafeína, Acetoaminofeno, Fenacetina, Lidocaína,	Pacheco, W.; et al.
53	2018, Bélgica	Polymer platforms for selective detection of cocaine in street samples adulterated with levamisole	<i>Talanta</i>	Levamisol	Florea, A.; et al.
54	2018, Brasil	Fast determination of cocaine and some common adulterants in seized cocaine samples by capillary electrophoresis with capacitively coupled contactless conductivity detection	<i>Analytical Methods</i>	Levamisol, Lidocaína.	Marra, M.; et al.
55	2018, Brasil	Screening of seized cocaine samples using electrophoresis microchips with integrated contactless conductivity detection	<i>Electrophoresis</i>	Levamisol, Lidocaína	Moreira, R.; et al.
56	2018, Brasil	Cocaine and adulterants analysis in seized drug samples by infrared spectroscopy and MCR-ALS	<i>Forensic Science International</i>	Aminopirina, Benzocaína, Levamisol, Cafeína, Lidocaína, Fenacetina.	Silva, A.; et al.
57	2019, EUA	Determination of cutting agents in seized cocaine samples using GC-MS, GC-TMS and LC-MS/MS Tais	<i>Forensic Science International</i>	Levamisol, Fenacetina, Cafeína, Hidroxizina, Benzocaína	Fiorentin, T.; et al.
58	2019, República Tcheca	Role of TiO ₂ nanoparticles and UV irradiation in the enhancement of SERS spectra to improve levamisole and cocaine detection on Au substrates	<i>Langmuir-American Chemical Society</i>	Levamisol	Skoupá, V.; et al.
59	2019, Brasil	Evaluation of cocaine samples seized in the streets os the state of Rio de Janeiro, Brazil	<i>Química Nova</i>	Cafeína, Lidocaína, Fenacetina.	Sant'Ana, et al.

Fonte: Elaborado pela autora (2019).

APÊNDICE B - Adulterantes citados nos artigos.

ADULTERANTES				
AAS	Cinchocaína	Fenilpropanolamina	Metilefedrina	Salicilamida
Amilocaína	Diclofenaco	Fenmetrazina	Paracetamol	Tetracaína
Aminopirina	Difenidramina	Fenobarbital	Pemolina	Tetramisol
Atropina	Diltiazem	Fentermina	Piperocaína	
Benzocaína	Dipirona	Gabapentina	Piracetam	
Bupivacaína	Efedrina	Hidroxizina	Prilocaína	
Butacaína	Estricnina	Ibuprofeno	Procaína	
Cafeína	Etinilfenidato	Levamisol	Prometazina	
Cetamina	Fenacetina	Lidocaína	Propoxifeno	
Ciclometicaína	Fendimetrazina	Mepivacaína	Proximeticaína	

Fonte: Elaborado pela Autora (2019).

(BAKER; GOUGH, 1979; CUNNINGHAM; VENUTO; ZIELEZNY, 1984; SHANNON, 1988; HERNÁNDEZ et al., 1992; BARRIO et al., 1997; FUCCI; GIOVANNI, 1998; CARTER; BREWER; ANGEL, 2000; BERNARDO et al., 2003; CARVALHO; MÍDIO, 2003; GOSTIĆ; KLEMENC, 2006; BEHRMAN, 2008; BRUNT et al., 2009; BURNETT et al., 2009; GARZÓN M; PARADA A; FLORIÁN R, 2009; COLE et al., 2010; EVRARD; LEGLEYE; CADET-TAÏROU, 2010; SCHNEIDER; MEYS, 2011; SABOGAL-CARMONA; URREGO-NOVOA, 2012; BRANCACCIO et al., 2013; FLORIANI et al., 2013; MAGALHÃES et al., 2013; RODRIGUES et al., 2013; BOTELHO et al., 2014; CONCEIÇÃO et al., 2014; FUKUSHIMA et al., 2014; MARCELO et al., 2014; LAPACHINSKE et al., 2014; PENIDO et al., 2014; STOJANOVSKA et al., 2014; BROSEÚS et al., 2015; GROBÉRIO et al., 2015; LABERKE et al., 2015; MALDANER et al., 2015; MALDANER et al., 2015; SOUZA et al., 2015; BROSEÚS; GENTILE; ESSEIVA, 2016; FREITAS et al., 2016; LIU; HUA; MENG, 2016; MARCELO et al., 2016; PICHINI et al., 2016; KUDLACEK et al., 2017; MATERAZZI et al., 2017; NÚÑEZ; MORCILLO; MARTÍNEZ, 2017; SILVA; ARAUJO; PAIXÃO, 2017; SOLIMINI et al., 2017; SOLOMON; HAYES, 2017; FLOREA et al., 2018; JONG et al., 2018; KAHMANN et al., 2018; MARRA et al., 2018; MOREIRA et al., 2018; PACHECO et al., 2018; ROCHA, R. et al., 2018; ROCHA, W. et al., 2018; SILVA et al., 2018; VINKOVIC; GALIC; SCHMID, 2018; FIORENTIN et al., 2019; SANT'ANA et al., 2019; SKOUPÁ et al., 2019).