

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

Faculdade de Ciências Farmacêuticas

Kelly Francisco da Cunha

DETERMINAÇÃO DE LEVAMISOL EM AMOSTRAS DE COCAÍNA NA CIDADE DE
CAMPINAS E REGIÃO

Araraquara

2013

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

Faculdade de Ciências Farmacêuticas

Kelly Francisco da Cunha

DETERMINAÇÃO DE LEVAMISOL EM AMOSTRAS DE COCAÍNA NA CIDADE DE
CAMPINAS E REGIÃO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara, da Universidade Estadual Paulista para obtenção do grau de Farmacêutica-Bioquímica.

Orientador(a): Prof^a Dr^a Rosângela Gonçalves Peccinini

Co-Orientador(a): Prof^a Dr^a Sílvia de Oliveira S. Cazenave

Araraquara

2013

Resumo

A cocaína, alcalóide extraído das folhas de coca, apresenta antigo histórico de uso para diversas finalidades. O uso vinculado à fim recreacional se dá na década de 70 e permanece até hoje com variações espaciais e temporais. Muitas são as substâncias usadas como adulterantes à cocaína, ou seja, adicionadas com o propósito de mimetizar ou potencializar o efeito da mesma, e o levamisol, antiparasitário de uso humano e veterinário no Brasil, tem sido reportado mundialmente, com notável crescimento desde 2003. Desde 2009, casos de agranulocitose e vasculite crônica tem sido associado à usuários de cocaína com o levamisol como adulterante. Visto o aumento no consumo de cocaína no Brasil entre 2010 e 2011, o presente trabalho teve como objetivo determinar a prevalência desta adulteração na cidade de Campinas e região entre outubro de 2012 e junho de 2013, fazendo uso de CCDC e CG/MS. As análises em CCDC mostraram um aumento na prevalência da adulteração de 15,5% para 26,5% no período de estudo. Os resultados encontrados reiteram a importância da discussão e difusão do tema perante a comunidade médica, principalmente, a fim de tomarem decisões mais acertadas frente aos casos envolvendo os usuários.

Sumário

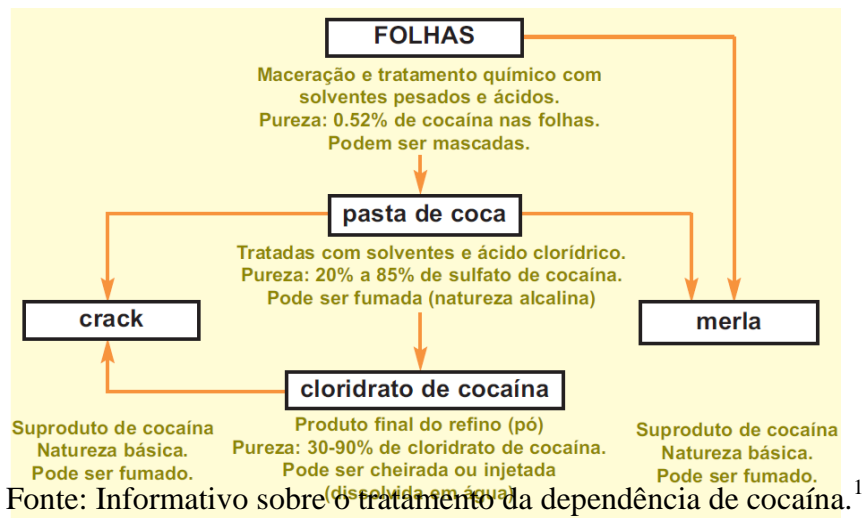
• Introdução	4
• Objetivos	11
• Desenvolvimento	
Metodologia	12
Resultados	17
Discussão	24
• Conclusão	26
• Referências Bibliográficas	27
• Anexos	31

Introdução

A cocaína é um alcalóide extraído das folhas da coca (*Erythroxylon coca*) ou epadu, como é conhecida pelos índios brasileiros, planta com crescimento restrito à América do Sul. Entre os alcalóides da folha, a cocaína representa 80% do total, que apresenta em menor proporção cafeína, nicotina e morfina. Há mais de cinco mil anos o ato de mascar folhas de coca era muito utilizado por civilizações pré-Incas e permanece até hoje pelos nativos da região. Em 1859 a cocaína foi isolada pela primeira vez pelo químico alemão Albert Niemann e passou a ser usada para fins medicinais.^{1-4, 14}

Em 1912, o governo americano associou a morte de cinco mil pessoas no ano ao uso da cocaína, o que culminou com a sua retirada do mercado em 1922. A cocaína ressurgiu na década de 70, porém vinculada ao uso recreacional. É extraída por meio de pulverização ou maceração das folhas de coca com solvente (álcool, benzina, parafina ou querosene), ácido sulfúrico e carbonato de sódio, podendo ser encontrada sob a forma de um sal, o cloridrato de cocaína, um pó branco e cristalino, solúvel em água usado via intranasal ou intravenosa, ou, ainda, sob a forma de base, o crack, sendo pouco solúvel em água, mas com baixo ponto de ebulição (95°C), o que possibilita o seu uso via inalatória (Figura 1).²⁻⁴

Figura 1 - Processo de refino da cocaína e seus subprodutos.



A cocaína é um inibidor dos transportadores de monoaminas, especialmente os dopamínicos, mas possui ainda um efeito limitado dos receptores serotoninícos e noraepinefrínicos. Além do efeito anestésico é capaz de produzir euforia, reduzir a fadiga e criar a sensação de acuidade mental. Em doses elevadas, os possíveis efeitos indesejados vão do tremor, inquietação e irritabilidade, à episódios de paranóia, alucinações, taquicardia e depressão respiratória.^{5, 10}

As diferentes formas de apresentação e vias de administração disponíveis para uso tem como consequência o tempo de início e duração desses efeitos também ser variável, sendo a intranasal com maior retardo para início da ação (2-3 minutos), porém com maior tempo de ação (30-45 minutos). O início dos efeitos é relatado como uma sensação de grande prazer, euforia e poder, levando à repetição do uso.⁴

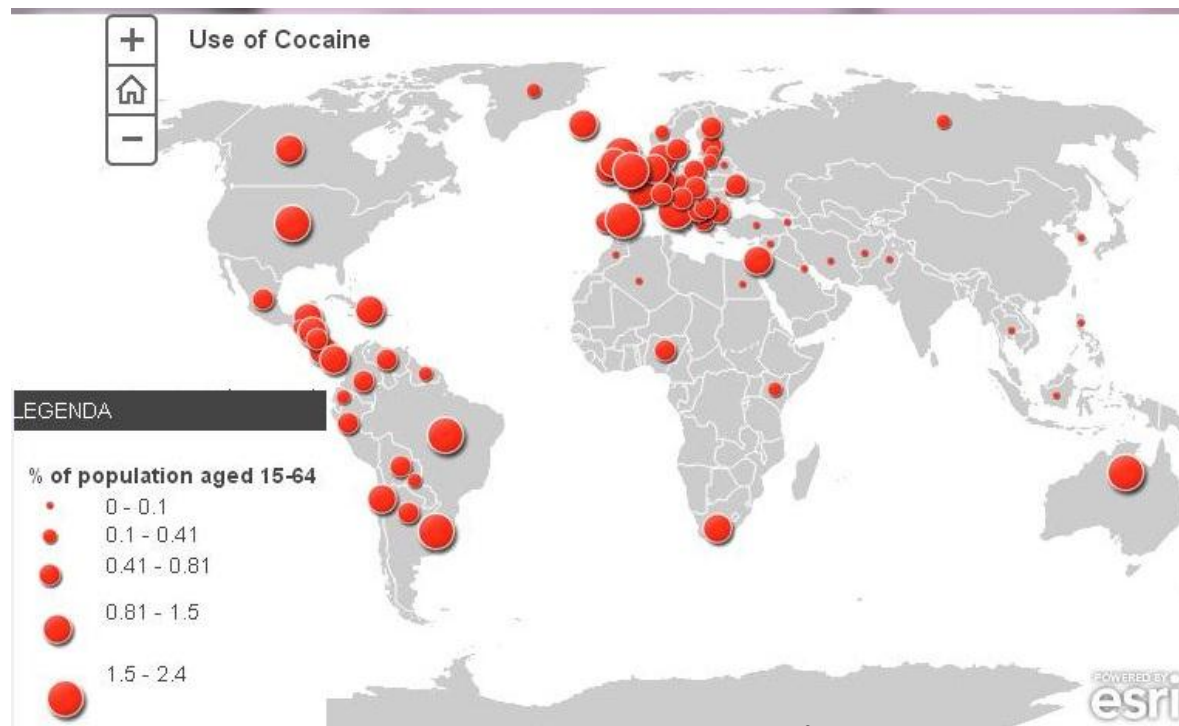
A dependência é definida como um conjunto de fenômenos comportamentais, cognitivos e fisiológicos que se desenvolvem após uso repetido de uma substância. Inclui

¹ Disponível em < <http://www.clinicaderecuperacao.com.br/informativo/como-funciona-o-tratamento-da-dependencia-de-cocaina/> Acesso em agosto de 2013.

normalmente um forte desejo de utilizar a droga, dificuldades em controlar o seu uso e persistindo nele, apesar das conseqüências prejudiciais, uma maior prioridade dada às drogas do que à outras atividades e obrigações, aumento da tolerância e às vezes um estado de abstinência física. O mais consistente achado é que a dependência é o abuso de substâncias que ativam o sistema dopaminérgico mesolímbico, principalmente aqueles associados à estimulação dos circuitos de recompensa.⁶

Segundo o Relatório Mundial sobre Drogas de 2013 (World Drug Report), os dois principais mercados para a cocaína, a América do Norte e a Europa Ocidental, apresentaram uma redução do uso de cocaína entre 2010 e 2011, chegando a uma prevalência anual de 1,5% e 1,2%, respectivamente (Figura 2). Apesar de em alguns países da América do Sul terem seus valores reduzidos ou mantidos, o Brasil teve um aumento substancial do uso de cocaína, assim como a Costa Rica, em menor grau, e o Peru, resultando numa prevalência anual de 1,3% da população adulta para a América do Sul, quase as mesmas da América do Norte e muito maior que a da América Central (0,6%).⁷

Figura 2 - Porcentagem da população mundial, com idade entre 15 e 64 anos, que faz uso de cocaína.



Fonte: World Drug Report 2013.²

De acordo com um estudo realizado com estudantes universitários nas 27 capitais brasileiras, a prevalência anual do uso de cocaína é de 3%⁷, enquanto que no ensino fundamental e médio, 1,8% dos estudantes relataram uso de cocaína naquele ano.⁸ Um levantamento domiciliar envolvendo as cento e oito maiores cidades do país em 2005, revelou que 22,8% da população já fizeram uso na vida de drogas, não considerando tabaco e álcool, sendo a prevalência de cocaína de 2,9%.⁹

As drogas, de maneira geral, podem ser alteradas por quatro processos: diluição (adição de substância inerte a fim de reduzir o teor de substância ativa), substituição (troca de uma substância por outra com propriedades farmacológicas semelhantes), contaminação

² Disponível em < <http://www.unodc.org/wdr/>> Acesso em agosto de 2013.

(inclusão de outra substância de forma não intencional) e adulteração (adição voluntária de substâncias farmacologicamente ativas com o intuito de mimetizar ou aumentar os efeitos da droga, como os anestésicos locais). Porém, essa adulteração pode acarretar intoxicações agudas, como na intoxicação anticolinérgica resultante da ação da atropina e escopolamina, ou intoxicações crônicas como na agranulocitose, resultante da exposição ao levamisol.^{11,12} Um estudo realizado na França em 2006 mostrou que 73% das amostras de cocaína em estudo continham, no mínimo, um adulterante, sendo o analgésico Fenacetina encontrado em 54% das amostras e o anti-parasitário levamisol em 6%.¹³ Na Venezuela, 65% das 18 toneladas de cocaína apreendida em 2011 estavam adulteradas com levamisol.²⁵ No Brasil, não há dados disponíveis dessa adulteração.

O levamisol foi descoberto pela indústria farmacêutica Janssen em 1966 e foi aprovado como um anti-helmíntico de amplo espectro para uso veterinário e humano sob o nome de Ascaridil[®]. É um derivado sintético imidazotiazol e porção *levo* do enantiômero tetramisol. Na década de 1970, foram descobertas propriedades imunomodulatórias o que expandiu seu uso para alguns distúrbios inflamatórios, como artrite reumatóide e síndrome nefrótica. Em 1991, o FDA (US Food and Drug Administration) aprovou seu uso como terapêutica auxiliar com o 5-fluorouracil no tratamento de câncer coloretal, sob o nome comercial de Ergasmisol[®]. Enquanto usado apenas como anti-helmíntico, efeitos adversos não foram associados ao fármaco, o que passou a ser relatado quando usado em condições inflamatórias que exigiam o uso prolongado deste.^{11, 15,16}

Em 1976, diversos casos de leucopenia e agranulocitose foram reportados associados ao uso de levamisol, que eram revertidos com a descontinuação do tratamento. Em 1978, casos de vasculite foram reportados, com achados envolvendo necrose cutânea e vasculopatia trombocítica, envolvendo, mais freqüentemente, o lóbulo da orelha. E nos anos seguintes,

outros efeitos adversos como leucoencefalopatia foram descritos. Como resultado, o levamisol foi retirado das farmácias dos Estados Unidos e Canadá em 2000 e 2003, respectivamente, restringindo seu uso apenas à veterinária.¹¹

Nos Estados Unidos, foi relatada a primeira ocorrência do levamisol como novo adulterante na cocaína em 2003.¹¹ Depois disso, os relatos de cocaína adulterada com este princípio ativo tiveram um aumento significativo, onde análises da Administração Americana de Coação às Drogas, que determina a composição da cocaína apreendida nos Estados Unidos, evidenciaram a contaminação em menos de 1% das amostras em 2001, passando para 69% em 2009, sendo esta adição à, aproximadamente, 6% do peso de cocaína sob a forma de cloridrato. Em 2007, autoridades italianas apreenderam 28 quilogramas de cloridrato de cocaína adulterada com 10% de levamisol.¹⁷ Em 2009, o Hospital Geral São Francisco, na Califórnia, atestou 88% de amostras positivas para levamisol e cocaína dos 191 pacientes.²³ Em 2008, cinco casos de severa neutropenia foram relatados em Alberta, Canadá e cocaína e levamisol foram detectados na urina dos cinco pacientes.¹² Frente aos efeitos adversos aos quais os usuários estão sujeitos, era de se esperar a redução no uso deste adulterante ao longo dos anos, porém ao analisar os dados supracitados essa suposição não é confirmada.

Muitas hipóteses têm sido consideradas frente à associação do levamisol à cocaína, mas até hoje não houve um consenso de qual seria a verdadeira, o que não exclui a possibilidade de ser uma soma de todos estes fatores. A primeira hipótese rege o fato de uma similar aparência e/ou gosto ao da cocaína, além do preço acessível. Outra hipótese associada ao uso é a da conversão do levamisol à aminorex, sob mecanismo ainda desconhecido.¹¹ O aminorex foi um fármaco usado na década de 1960 como agente redutor de peso, mas que foi retirado após associação com o desenvolvimento de hipertensão pulmonar. Por sua ação semelhante às das anfetaminas, age como substrato de serotonina, o aminorex teve seu uso

relacionado às corridas de cavalo em 2004.¹⁸ Assim, potencializaria os efeitos da cocaína.^{19, 20.}

24, 26

Desde 2009, casos de agranulocitose e vasculite crônica em usuários de cocaína adulterada com levamisol estão sendo notificados. Somando um total de 203 casos de complicações até 2012, 69,0% referiam-se à neutropenia e 41,4% à complicações cutâneas (podendo ocorrer simultaneamente), mas apenas 28,1% destes foi possível identificar o levamisol associado à cocaína.¹¹ A granulocitopenia é definida como a redução do número de células granulares, principalmente neutrófilos, eosinófilos e basófilos. Se há uma redução na contagem absoluta de neutrófilos (menos que 1500 por microlitro), a condição é dada como neutropenia; se menor que 100, agranulocitose. A neutropenia pode apenas influenciar na suscetibilidade do indivíduo à contrair uma infecção bacteriana, enquanto que a agranulocitose é potencialmente fatal.¹⁷ As manifestações cutâneas são, geralmente, extensas e dolorosas bolhas hemorrágicas e/ou necrosadas. A face é a região mais comumente afetada, especialmente orelhas e bochechas. Adicionalmente, grande parte dos pacientes apresenta artralgias, assim como sintomas de mal-estar e fadiga.^{15, 21}

A identificação do levamisol no material apreendido na cidade de Campinas é o objetivo desse trabalho, tendo em vista a relevância da adulteração observada em outros países. Os resultados obtidos deverão auxiliar na avaliação do risco da utilização da droga e maior compreensão do aparecimento de doenças como agranulocitose nos usuários.

Objetivos

Determinar a prevalência de adulteração da cocaína apreendida na cidade de Campinas e região pelo medicamento levamisol em uma semana dos meses de outubro de 2012 e junho de 2013.

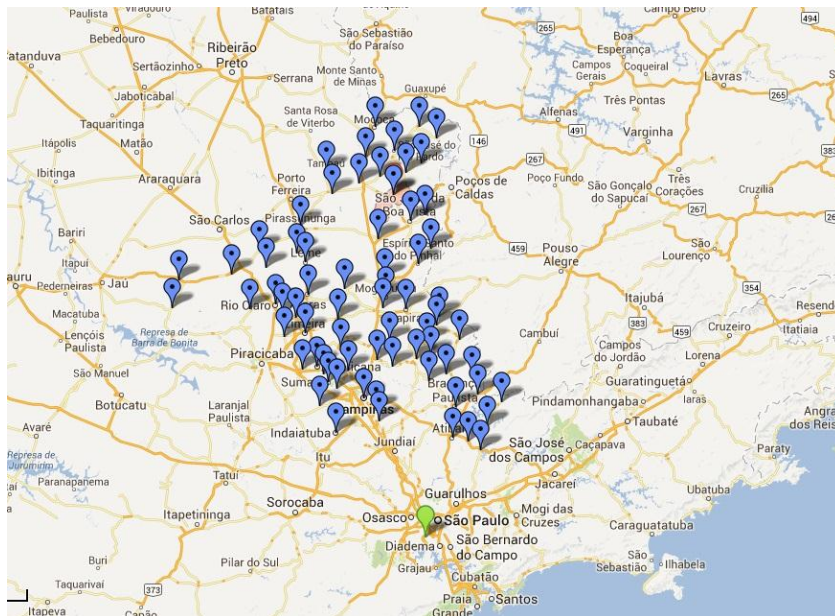
Comparar os resultados de identificação do levamisol obtidos por CCDC com os obtidos por CG/MS.

Desenvolvimento

Metodologia

A execução da etapa experimental foi realizada no Laboratório de Toxicologia do Instituto de Criminalística de Campinas/SP, com amostras de cocaína da rotina diária laboratorial que deram entrada no local no período de 07 à 13 de Outubro de 2012 e na semana de 23 à 29 de Junho de 2013. O Instituto de Criminalística de Campinas/SP atende 90 cidades da região (Figura 3), sendo que o Laboratório de Toxicologia recebe, em média, mil e novecentos casos por mês, sendo cerca de 32,0 % referente à amostras de cocaína. Essas amostras são provenientes apenas de apreensão de rotina, já que as análises realizadas em amostras biológicas são restritas ao Instituto Médico Legal (IML).

Figura 3 - Mapa do estado de São Paulo, com cidades atendidas pelo Instituto de Criminalística de Campinas em destaque azul.



Fonte: Google Maps.

Como prática comum do laboratório, as amostras passam, primeiramente, pela descrição do perito encarregado do caso, é verificada a natureza do material, peso bruto, peso líquido, modo de acondicionamento, quantidade de invólucros e laque de recebimento. Dependendo da quantidade de material recebido, essa amostra é apreendida integralmente no laboratório, onde passa por exame qualitativo e é mantida para uma possível contra-perícia, caso contrário, apenas uma quantidade significativa é retida para o mesmo propósito e o restante é, então, encaminhado à delegacia solicitante do exame.

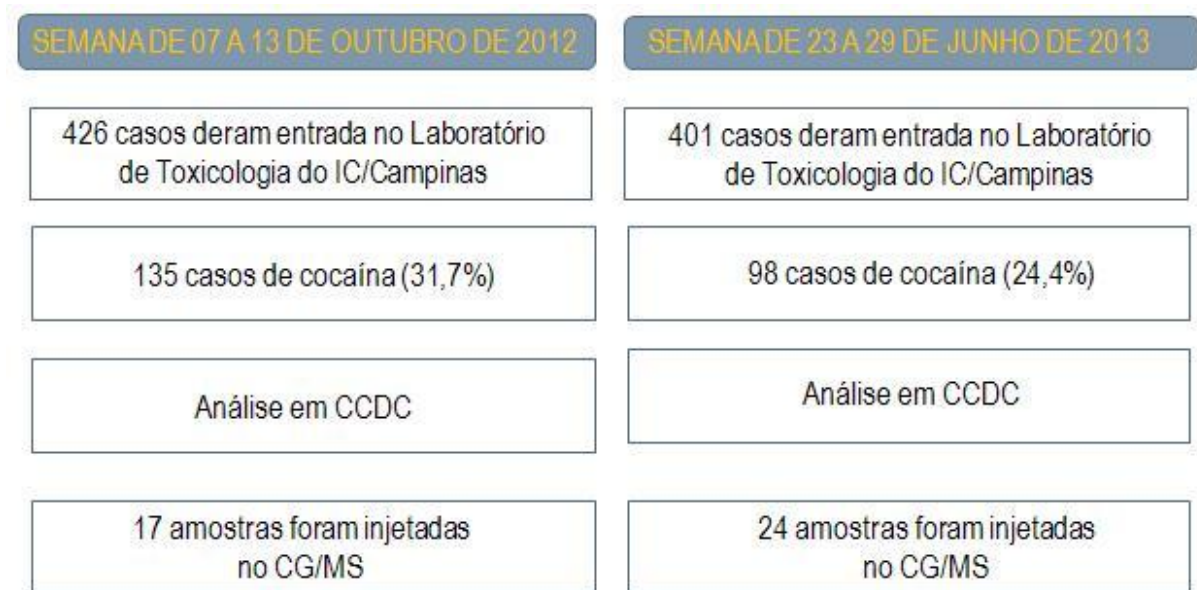
Dessa forma, as amostras de cocaína já descritas foram analisadas qualitativamente pelo método físico-químico de Cromatografia em Camada Delgada Comparativa, Merck, com fase estacionária em sílica gel G 60 – espessura 250 µm, fase móvel metanol-clorofórmio (1:1), utilizando como padrões principais de comparação: cocaína, xilocaína, benzocaína e levamisol. A revelação da placa foi feita com p-dimetilaminobenzaldeído e reativo de iodoplatinato acidificado.²⁷ A escolha das semanas de estudo foi feita de maneira randômica.

Dos 426 casos que deram entrada no laboratório de toxicologia entre 07 e 13 de outubro de 2012, 135 eram relativas à apreensão de cocaína, que resultaram em um n inicial de 21 amostras positivas para cocaína e levamisol, independente de qualquer outro contaminante. Estas amostras foram novamente pesadas e, aquelas que apresentavam a quantidade mínima para nova análise (10 mg) foram separadas para confirmação e quantificação do levamisol, usando técnica de Cromatografia Gasosa acoplada à espectroscopia de massas, resultando em um novo e definitivo n = 17 amostras.

Com intuito de desenhar um perfil da prevalência da contaminação da cocaína com levamisol ao longo do tempo, foi escolhido ao acaso a semana dos dias 23 à 29 do mês de junho de 2013 para novo estudo. Assim, a metodologia foi repetida, com a entrada de 401 casos no laboratório, sendo 98 correspondentes exclusivamente às amostras de cocaína, dentre

as quais 26 foram positivas para levamisol em análise primária na CCDC e $n = 24$ sob os mesmos parâmetros acima descritos para uso no CG/MS (Figura 4).

Figura 4 – Fluxograma da metodologia de seleção das amostras.



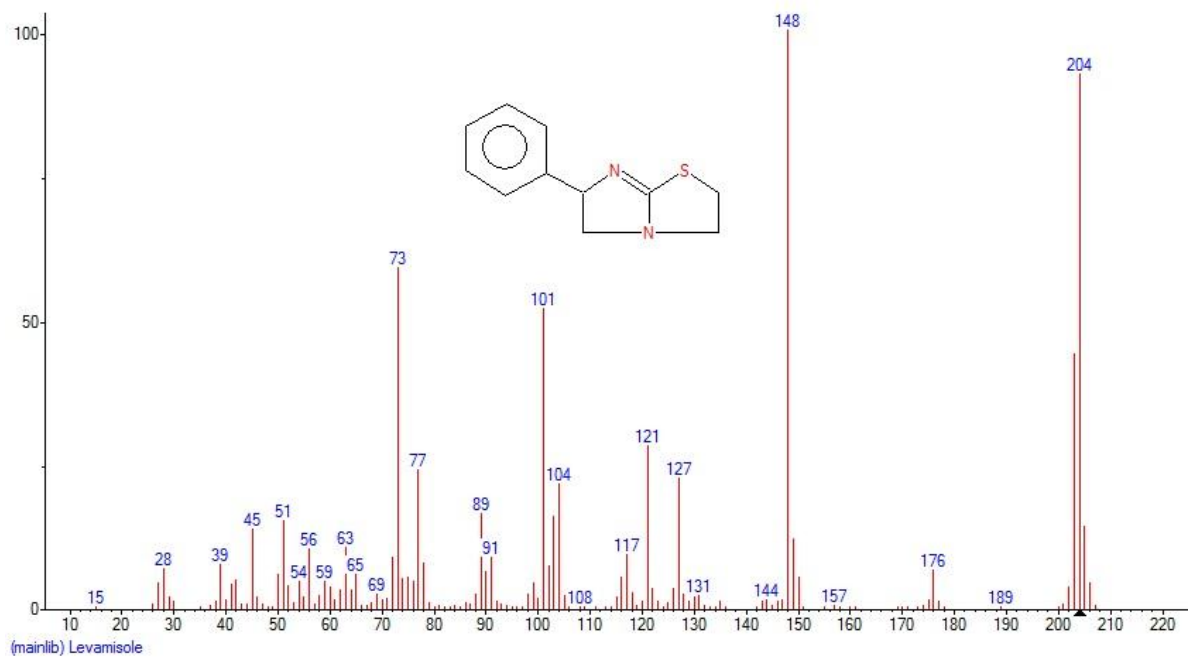
Fonte: Elaborado pela autora.

O preparo das amostras para aplicação no CG/MS foi feito pesando em tubo Falcon a massa de 10,0 mg em balança analítica e solubilização desta em 10,0 mL de metanol com auxílio de vortex por cinco minutos. Decorrido este tempo, a amostra foi centrifugada à 1500 rpm, por 5 minutos para decantação de qualquer partícula em suspensão. Uma alíquota de 100 μ L foi transferida para vial de vidro, juntamente com 900 μ L de metanol. Foi preparado ainda uma amostra como “branco”, com 1,0 mL de metanol.

Os parâmetros adotados no preparo das amostras foram os mesmos já validados pelo Instituto de Criminalística de São Paulo/SP para os principais fármacos de abuso apreendidos em operações policiais, com modelo de CG Agilent 7890A e MS 5975C, coluna Agilent HP-5MS (30 m x 250 μ m x 0,25 μ m). A injeção foi de 0,2 μ L, com fluxo de 1,0 mL/min, com

temperatura inicial de 50°C por 1 minuto, atingindo máximo de 290°C após 20 minutos, com multiplicadora de elétrons ajustada para 200 volts em modo standard tune e modo scan ajustado em faixa de massas de 50 à 550. As bibliotecas usadas na identificação do levamisol nas amostras foram o NIST, versão 2.0 de 2011 e o AMDIS, versão 2.7 de 2011 (Figura 5). Os íons moleculares de escolha para identificação foram m/z 204 e 148 para o levamisol²² (tempo de retenção – 14,09 minutos), 82, 182 e 303 para a cocaína, 86 e 234 para a xilocaína, 82, 109 e 194 para a cafeína e 108, 137 e 179 para a fenacetina, dados pelas bibliotecas acima citadas.

Figura 5 – Espectro de massas do levamisol.



Fonte: NIST

A análise estatística foi feita por regra de três simples, ao comparar o total de casos de natureza diversa no Laboratório de Toxicologia, reduzindo para os casos específicos de

cocaína e, destes, os resultados positivos obtidos para levamisol em Cromatografia em Camada Delgada Comparativa e Cromatografia Gasosa acoplada à espectroscopia de massas.

Resultados

Como parte da análise das amostras recebidas no Laboratório de Toxicologia do Instituto de Criminalística de Campinas/SP na semana de 07 a 13 de outubro de 2012, foi possível observar um total de 21 amostras positivas (15,5%) para cocaína adulterada com levamisol em CCDC ao comparar o Fator de Retenção (*R_f*) das amostras com os dos respectivos padrões, restrito à um total de 10 cidades, dentre às 90 atendidas pelo Instituto. Devido a diluição utilizada, não foi possível determinar a presença do levamisol pelo CG/MS em todas as 17 amostras, apenas em 3 amostras (17,6%) (Tabela 1).

Tabela 1. Resultados obtidos em CCDC e CG/MS para amostras de cocaína que deram entrada no laboratório de toxicologia do IC/Campinas em Outubro de 2012 e respectivas cidades de apreensão.

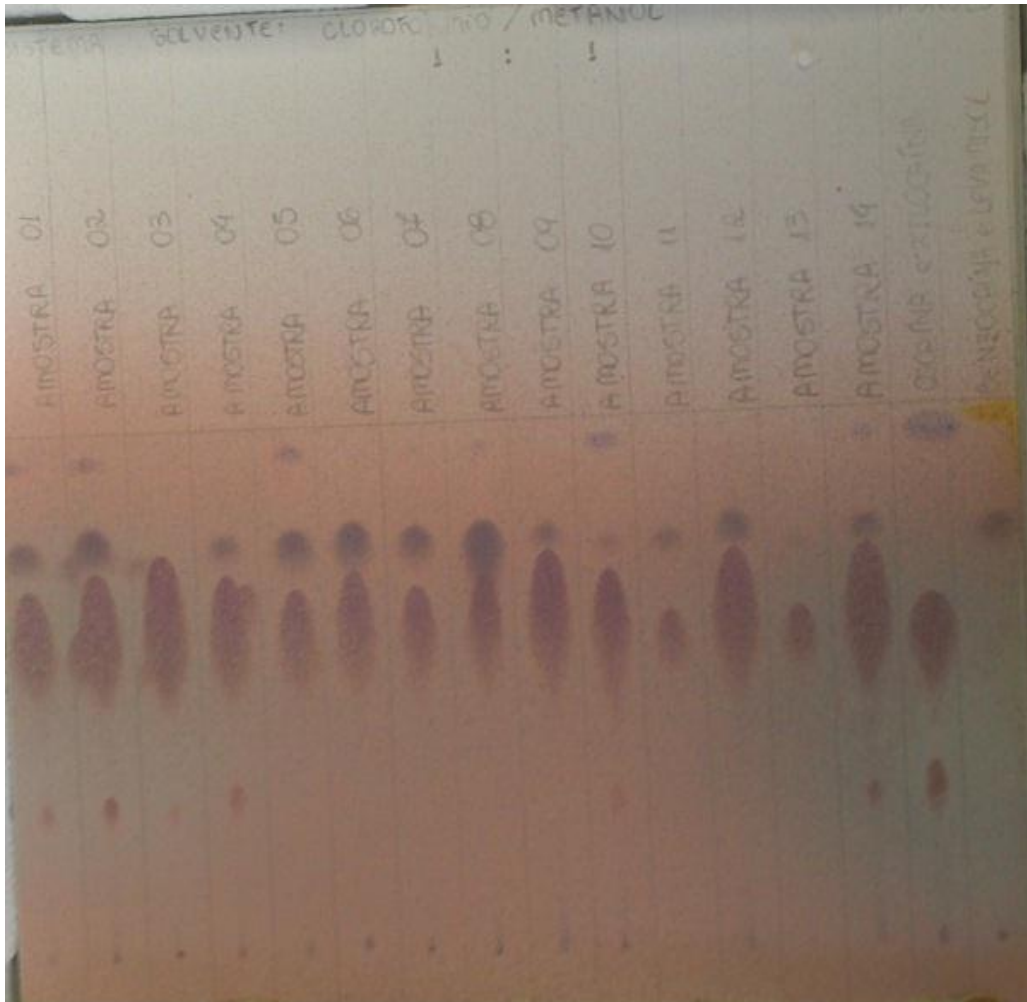
Amostra	Cidade	Resultado em CCDC	Resultado CG/MS
1	Atibaia	Cocaína, xilocaína e levamisol	Cocaína, xilocaína e cafeína (Anexo AA, página 32)
2	Araras	Cocaína e levamisol	Cocaína e cafeína (Anexo AB, página 32)
3	Americana	Cocaína, xilocaína e levamisol	Cocaína e cafeína (Anexo BA, página 33)
4	Mogi Guaçu	Cocaína e levamisol	Cocaína e cafeína (Anexo BB, página 33)
5	Pirassununga	Cocaína e levamisol	Cocaína e cafeína (Anexo

			CA, página 34)
6	Araras	Cocaína e levamisol	Cocaína e levamisol (Anexo CB, página 34)
7	Espírito Santo do Pinhal	Cocaína e levamisol	Cocaína e fenacetina (Anexo DA, página 35)
8	Socorro	Cocaína e levamisol	Cocaína (Anexo DB, página 35)
9	Araras	Cocaína e levamisol	Cocaína e levamisol (Anexo EA, página 36)
10	Nova Odessa	Cocaína, xilocaína e levamisol	Cocaína (Anexo EB, página 36)
11	Americana	Cocaína, xilocaína e levamisol	Cocaína, xilocaína e cafeína (Anexo FA, página 37)
12	Americana	Cocaína, xilocaína e levamisol	Cocaína, xilocaína e cafeína (Anexo FB, página 37)
13	Pirassununga	Cocaína e levamisol	Cocaína e cafeína (Anexo GA, página 38)
14	Americana	Cocaína, xilocaína e levamisol	Cocaína, xilocaína e cafeína (Anexo GB, página 38)
15	Santa Bárbara	Cocaína, xilocaína e	Cocaína, xilocaína e cafeína

	D'Oeste	levamisol	(Anexo HA, página 39)
16	Araras	Cocaína, benzocaína e levamisol	Cocaína e levamisol (Anexo HB, página 39)
17	São João da Boa Vista	Cocaína e levamisol	Cocaína e cafeína (Anexo IA, página 40)

Para as amostras com entrada na semana do dia 23 ao dia 29 de Junho de 2013, foi observado um total de 26 amostras positivas (26,5%) para cocaína adulterada com levamisol em CCDC (Figura 6), restrito à 8 cidades, dentre às 90 atendidas pelo Instituto de Criminalística de Campinas/SP.

Figura 6 - Cromatoplaça das amostras de cocaína 1-14 de junho de 2013 e padrões de cocaína, levamisol, xilocaína e benzocaína.



Fonte: Elaborado pela autora.

A determinação do levamisol em CG/MS não foi possível em todas as 24 amostras com a diluição usada, mas em apenas 12 amostras (50,0%) (Tabela 2).

Tabela 2. Resultados obtidos em CCDC e CG/MS para amostras de cocaína que deram entrada no laboratório de toxicologia do IC/Campinas em Junho de 2013 e respectivas cidades de apreensão.

Amostra	Cidade	Resultado em CCDC	Resultado CG/MS
1	Araras	Cocaína, xilocaína, benzocaína e levamisol	Cocaína, xilocaína e cafeína (Anexo IB, página 40)
2	Campinas	Cocaína, xilocaína e levamisol	Cocaína (Anexo JA, página 41)
3	Campinas	Cocaína, xilocaína e levamisol	Cocaína (Anexo JB, página 41)
4	Itirapina	Cocaína e levamisol	Cocaína e cafeína (Anexo LA, página 42)
5	Rio Claro	Cocaína, xilocaína e levamisol	Cocaína, xilocaína e cafeína (Anexo LB, página 42)
6	Rio Claro	Cocaína e levamisol	Cocaína (Anexo MA, página 43)
7	Santa Bárbara D'Oeste	Cocaína, xilocaína e levamisol	Cocaína, cafeína e levamisol (Anexo MB, página 43)
8	Americana	Cocaína, xilocaína e levamisol	Cocaína, xilocaína e cafeína (Anexo NA, página 44)
9	Leme	Cocaína e levamisol	Cocaína, cafeína e levamisol

			(Anexo NB, página 44)
10	Campinas	Cocaína, xilocaína e levamisol	Cocaína e levamisol (Anexo OA, página 45)
11	Mogi Guaçu	Cocaína e levamisol	Cocaína e cafeína (Anexo OB, página 45)
12	Leme	Cocaína e levamisol	Cocaína (Anexo PA, página 46)
13	Leme	Cocaína e levamisol	Cocaína e levamisol (Anexo PB, página 46)
14	Araras	Cocaína e levamisol	Cocaína, xilocaína e cafeína (Anexo QA, página 47)
15	Rio Claro	Cocaína e levamisol	Cocaína e levamisol (Anexo QB, página 47)
16	Rio Claro	Cocaína, xilocaína e levamisol	Cocaína, xilocaína, cafeína e levamisol (Anexo RA, página 48)
17	Araras	Cocaína e levamisol	Cocaína e levamisol (Anexo RB, página 48)
18	Rio Claro	Cocaína, xilocaína e levamisol	Cocaína, xilocaína e cafeína (Anexo SA, página 49)
19	Rio Claro	Cocaína, xilocaína e levamisol	Cocaína, xilocaína, cafeína e levamisol (Anexo SB, página 49)

		levamisol	49)
20	Rio Claro	Cocaína e levamisol	Cocaína e levamisol (Anexo TA, página 50)
21	Rio Claro	Cocaína e levamisol	Cocaína e levamisol (Anexo TB, página 50)
22	Americana	Cocaína, xilocaína e levamisol	Cocaína, xilocaína, cafeína e levamisol (Anexo UA, página 51)
23	Americana	Cocaína e levamisol	Cocaína, xilocaína e cafeína (Anexo UB, página 51)
24	Araras	Cocaína e levamisol	Cocaína e levamisol (Anexo VA, página 52)

Foi possível determinar a presença de cafeína em 24 das 41 amostras analisadas em CG-MS, ou seja, 58,5% do total de amostras analisadas, o que não havia sido possível com a CCDC.

Discussão

Das 41 amostras analisadas por Cromatografia Gasosa acoplada à espectroscopia de massas (CG/MS), apenas 9 resultados foram correspondentes à obtidas pela CCDC. O levamisol foi detectado em 15 amostras por CG/MS, evidenciando baixa correlação com os resultados obtidos por CCDC. A partir da análise dos espectros obtidos e, uma vez sabido que a proporção média encontrada de levamisol nas amostras de cocaína foi de 25,6%, uma das hipóteses levantadas seria a de que a diluição da amostra para análise por CG/MS estaria sendo excessiva, fazendo com que a quantidade de levamisol estivesse abaixo do limite de quantificação do equipamento, sendo necessária, então, a concentração da mesma ou, talvez, um aumento na voltagem da multiplicadora de elétrons. Nova fase de desenvolvimento do método deve ser realizada pelo Laboratório de Toxicologia do IC no sentido de melhor adaptar a curva analítica às quantidades esperadas do analito nos materiais apreendidos.

Apesar dessa discrepância nos resultados, vale ressaltar que em todas as amostras foi possível detectar a presença de cocaína, que é a substância de interesse ao Instituto de Criminalística (IC), uma vez que se encontra descrita na Portaria 344/1998 SVS/MS – Lista F1 (Lista das Substâncias Entorpecentes – Lista das Substâncias de Uso Proscrito no Brasil). Assim, é evidente que o CG/MS apresenta uma sensibilidade maior que a encontrada na CCDC, o que foi percebido pela identificação em quase 60% das amostras do contaminante cafeína, que não havia sido detectado até então pela segunda técnica. Porém, é válido analisar que, dentro da rotina mensal ao qual o laboratório de toxicologia do IC/Campinas está vinculado, o tempo gasto entre o preparo da amostra, assim como de uma única corrida – 23 minutos, fica inviável utilizar do CG/MS como único meio de análise, visto que a CCDC é confiável frente à necessidade de cunho penal, somado à característica de ser uma técnica

simples e rápida, já que são 14 amostras eluindo concomitantemente em uma mesma cromatoplaça.

O aumento na incidência dos casos de cocaína adulterada com levamisol, aliado às concentrações encontradas deste, corrobora com os dados encontrados na literatura que, apesar dos efeitos adversos, não acreditavam no desuso do levamisol como adulterante tão precocemente.

Conclusão

Em 2011, o Instituto de Criminalística de Campinas/SP registrou a adulteração de 4% das amostras de cocaína que deram entrada no laboratório de toxicologia no mês de janeiro.²⁸ O presente estudo sugere a tendência de um aumento significativo desse número, visto a prevalência de 15,5% e 26,5% em uma única semana dos meses de outubro de 2012 e junho de 2013, respectivamente.

Os métodos de análise usados para a determinação qualitativa do levamisol nas amostras de cocaína se provaram eficazes dentro da metodologia utilizada, sendo necessário ajuste na metodologia do CG/MS para análises de adulterantes específicos. Frente à rotina do laboratório, somado às dificuldades encontradas no sistema público, a CCDC se apresenta como técnica de escolha primária, sendo o CG/MS viável em casos duvidosos à detecção da cocaína.

Esse novo perfil de prevalência da adulteração das amostras de cocaína da cidade de Campinas e região mostra a importância do desenvolvimento de políticas públicas voltadas à difusão desse conteúdo, principalmente aos clínicos que, em uma situação de emergência possam tomar decisões mais acertadas em prol da saúde do usuário.

Referências Bibliográficas

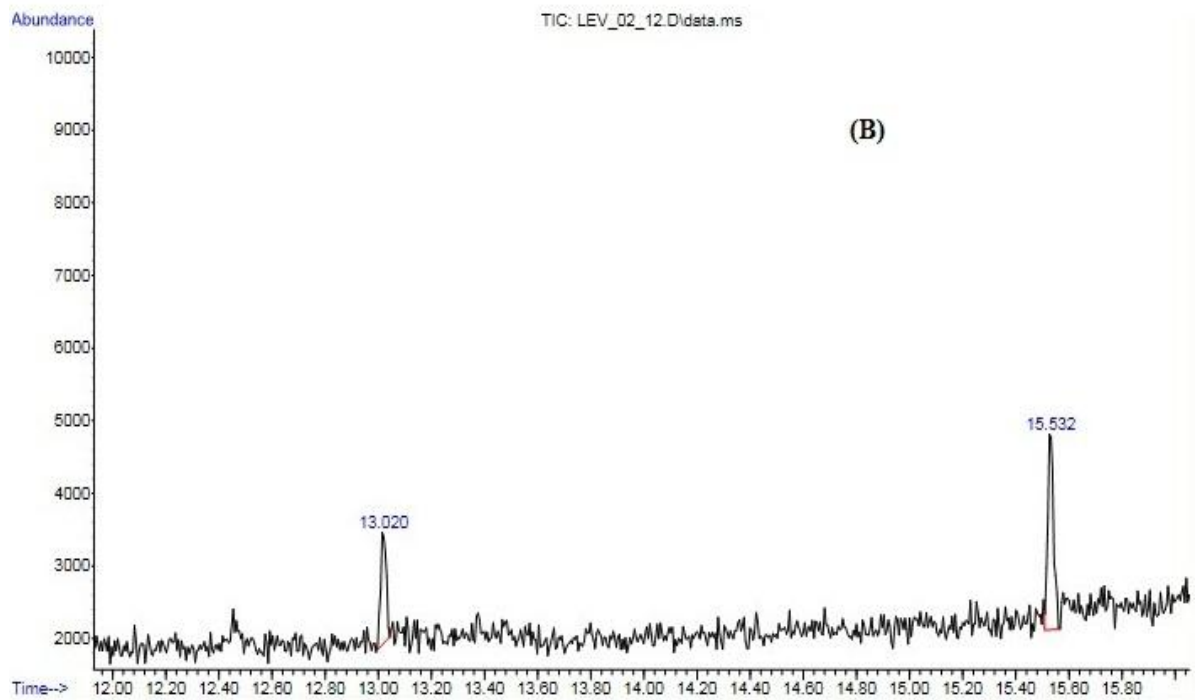
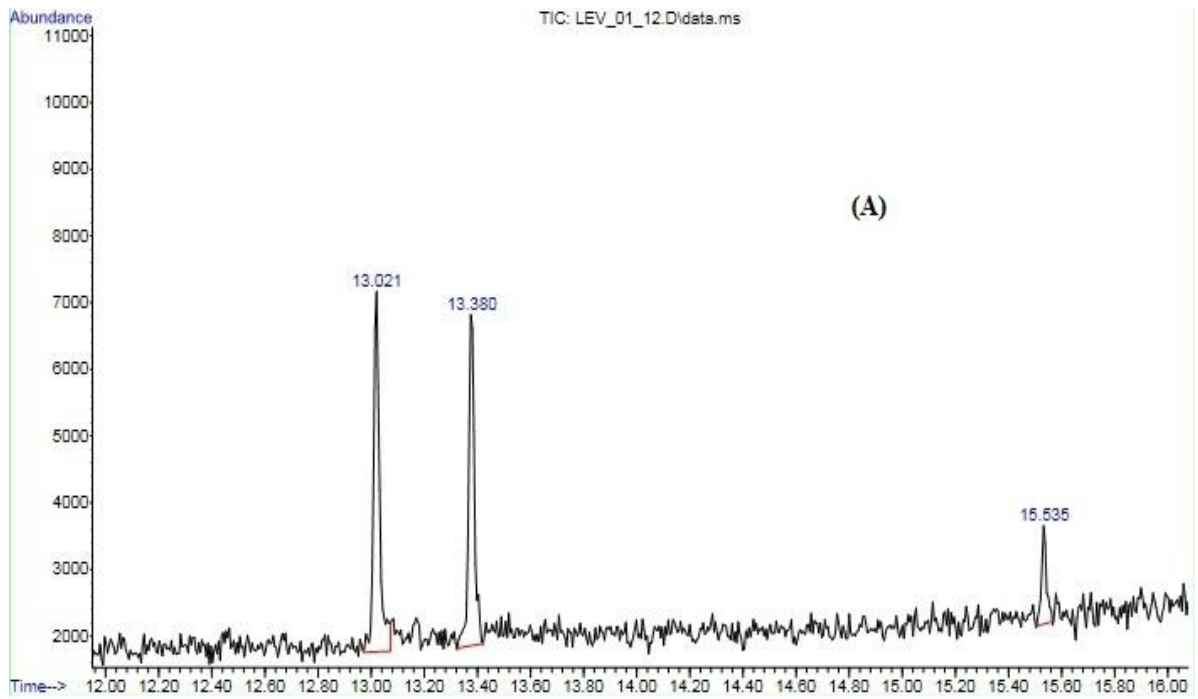
1. FERREIRA, P. E. M.; MARTINI, R. K. Cocaína: lendas, história e abuso. Revista Brasileira de Psiquiatria, 2001, vol 23(2).
2. Livreto informativo sobre drogas psicotrópicas. CEBRID, 2003, 36-39.
3. <http://apps.einstein.br/alcooledrogas/novosite/drogas_historia_cocaina.htm> Acesso em 19 de Agosto de 2013.
4. Usuários de substâncias psicoativas: Abordagem, diagnóstico e tratamento. CREMESP/AMB, 2002, 93-106.
5. RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J. Farmacologia. 6ª ed, Elsevier, 2007, cap 42-43.
6. STAHL, S. M. Psicofarmacologia, bases neurocientíficas e aplicações práticas. 3ª Ed, Guanabara Koogan, 2010, cap 19.
7. World Drug Report. UNODC, 2013, 151 páginas.
8. VI Levantamento Nacional sobre o consumo de drogas psicotrópicas entre estudantes do ensino fundamental e médio das redes pública e privada de ensino nas 27 capitais brasileiras. SENAD, 2010, 506 páginas.
9. II Levantamento Domiciliar sobre o uso de drogas psicotrópicas no Brasil: estudo envolvendo as 108 maiores cidades do país. Secretaria Nacional Antidrogas, 2005.
10. GUPTA, S.; KULLHARA, P. Cellular and molecular mechanisms of drug dependence: An overview and update. Indian Journal of Psychiatry, 2007, vol. 49(2), 85-90.

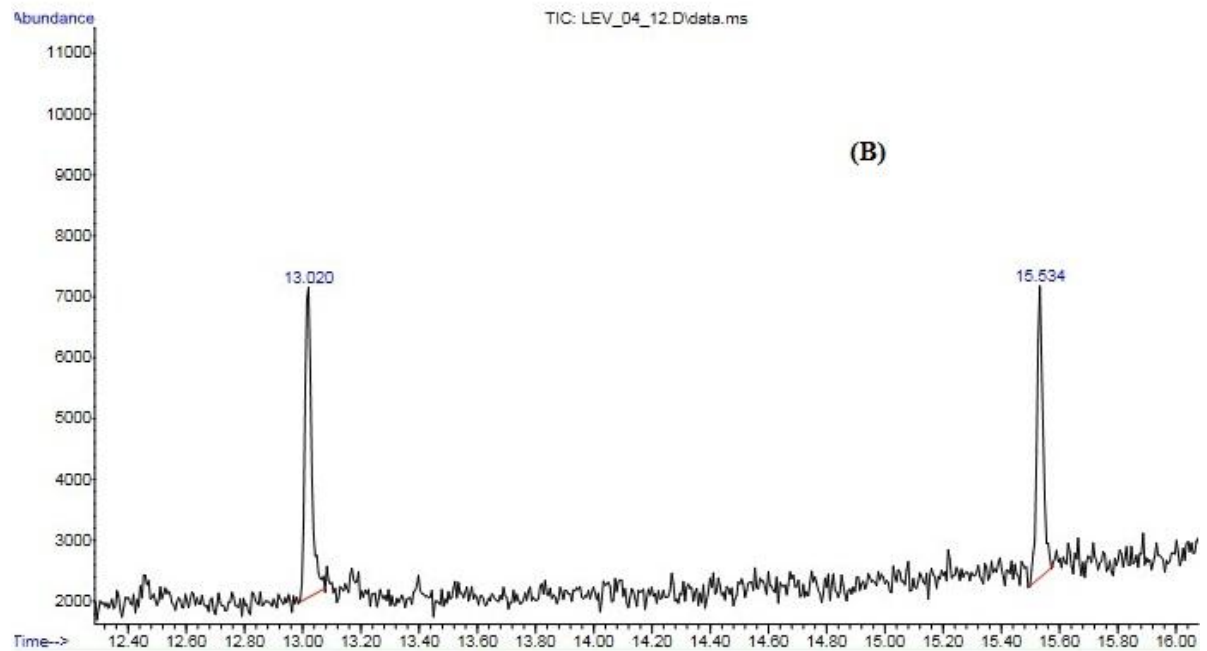
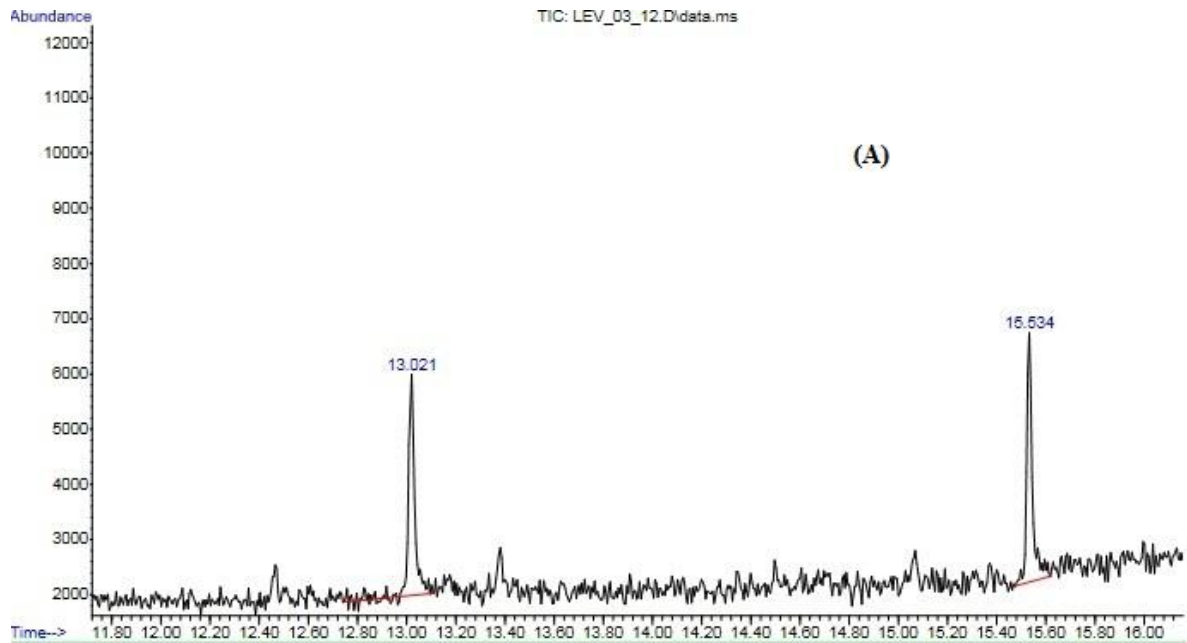
11. LAROCQUE, A.; HOFFMAN, R. S. Levamisole in cocaine: Unexpected news from an old acquaintance. *Clinical Toxicology*, 2012, vol. 50, 231-241.
12. KNOWLES, L.; BUXTON, J. A.; SKURIDINA, N.; ACHEBE, I.; LEGATT, D.; FAN, S.; ZHU, N. Y.; TALBOT, J. Levamisole tainted cocaine causing severe neutropenia in Alberta and British Columbia. *Harm Reduction Journal*, 2009, vol. 6(30).
13. EVRARD, I; LEGLEYE, S; CADET-TAÏROU, A. Composition, purity and perceived quality of street cocaine in France. *International Journal of Drugs Policy*, 2010, vol. 21, 399-406.
14. FUKUSHIMA, A. R. Perfil da cocaína comercializada como crack na região metropolitana de São Paulo em período de vinte meses (2008-2009). 2010, 91 f. Dissertação (Mestrado em Toxicologia e Análises Toxicológicas), Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.
15. LEE, K. C.; LADIZINSKI, B.; FEDERMAN, D. G. Complications associated with use of levamisole-contaminated cocaine: an emerging public health challenge. *Mayo Clin Proc*, 2012, vol. 87(6), 581-586.
16. SHEA, J. L. Bioanalytical methods for quantitation of levamisole, a widespread cocaine adulterant. *Clin Chem Lab Med*, 2013; vol. 51(1), 205-212.
17. KARCH, S. B.; MARI, F.; BARTOLINI, V.; BERTOL, E. Aminorex poisoning in cocaine abusers. *International Journal of Cardiology*, 2012, vol. 158, 344-346.
18. HO, E. N. M.; LEUNG, D. K. K.; LEUNG, G. N. W.; WAN, T. S. M.; WONG, A. S. Y.; WONG, C. H. F.; SOMA, L. R.; RUDY, J. A.; UBOH, C.; SAMS, R. Aminorex

- and rexamino as metabolites of levamisole in the horse. *Analytica Chimica Acta*, 2009, vol. 638, 58-68.
19. LEVANDOSKI, M. M.; PIKET, B.; CHANG, J. The anthelmintic levamisole is an allosteric modulator of human neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *European Journal of Pharmacology*, 2003, vol. 471, 9-20.
20. MASSARA, C. L. Modernos conceitos no controle da ascaridíase com enfoque no tratamento. *Colección Trabajos Distinguidos, Serie Infectología*, 2006, vol. 9(3).
21. CHUNG, C.; TUMEH, P. C.; BIRNBAUM, R.; TAN, B. H.; SHARP, L.; MCCOY, E.; MERCURIO, M. G.; CRAFT, N. Characteristic purpura of the ears, vasculitis, and neutropenia-a potential public health epidemic associated with levamisole-adulterated cocaine. *J Am Acad Dermatol*, 2011, vol. 65(4), 722-725.e2.
22. TREHY, M. L.; BROWN, D. J.; WOODRUFF, J. T.; WESTENBERGER, B. J.; NYCHIS, W. G.; REUTER, N.; SCHIER, J. G.; VAGI, S. J.; HWANG, R. Determination of levamisole in urine by gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of Analytical Toxicology*, 2011, vol. 35, 545-550.
23. CALDWELL, K. B.; GRAHAM, O. Z.; ARNOLD, J. J. Agranulocytosis from levamisole-adulterated cocaine. *JABFM*, 2012, vol. 25(4), 528-530.
24. DINIS-OLIVEIRA, R. J.; CARVALHO, F.; DUARTE, J. A.; PROENÇA, J. B.; SANTOS, A.; MAGALHÃES, T. Clinical and forensic signs related to cocaine abuse. *Current Drug Abuse Reviews*, 2012, vol. 5(1), 64-83.

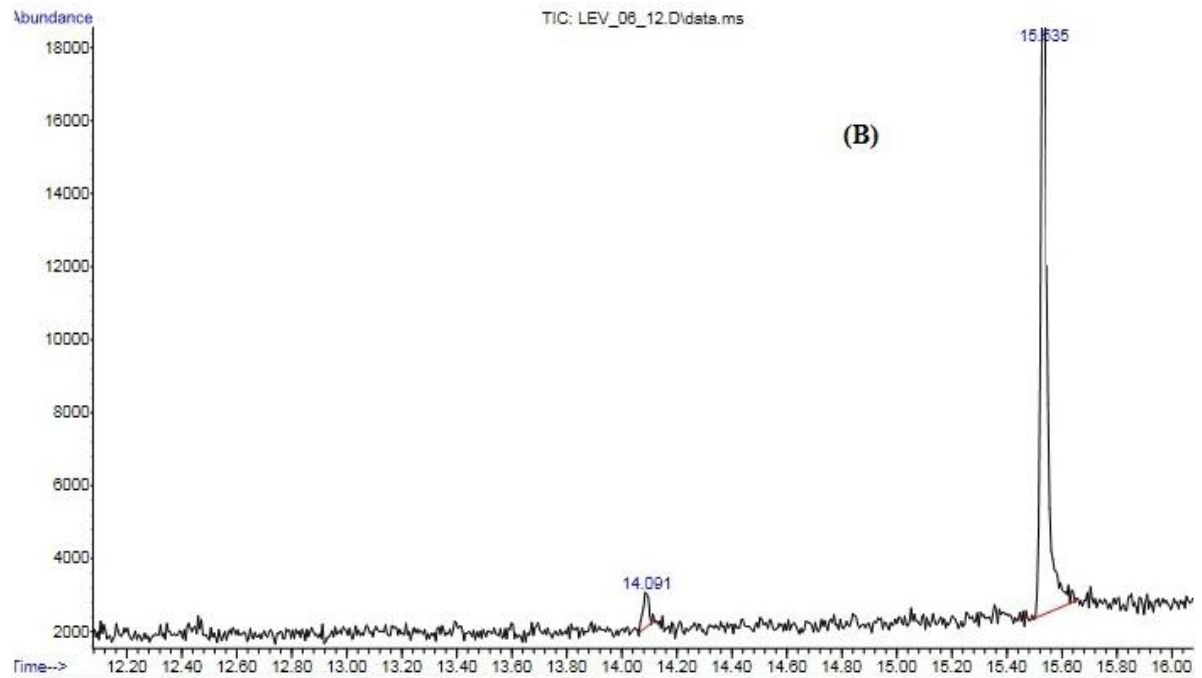
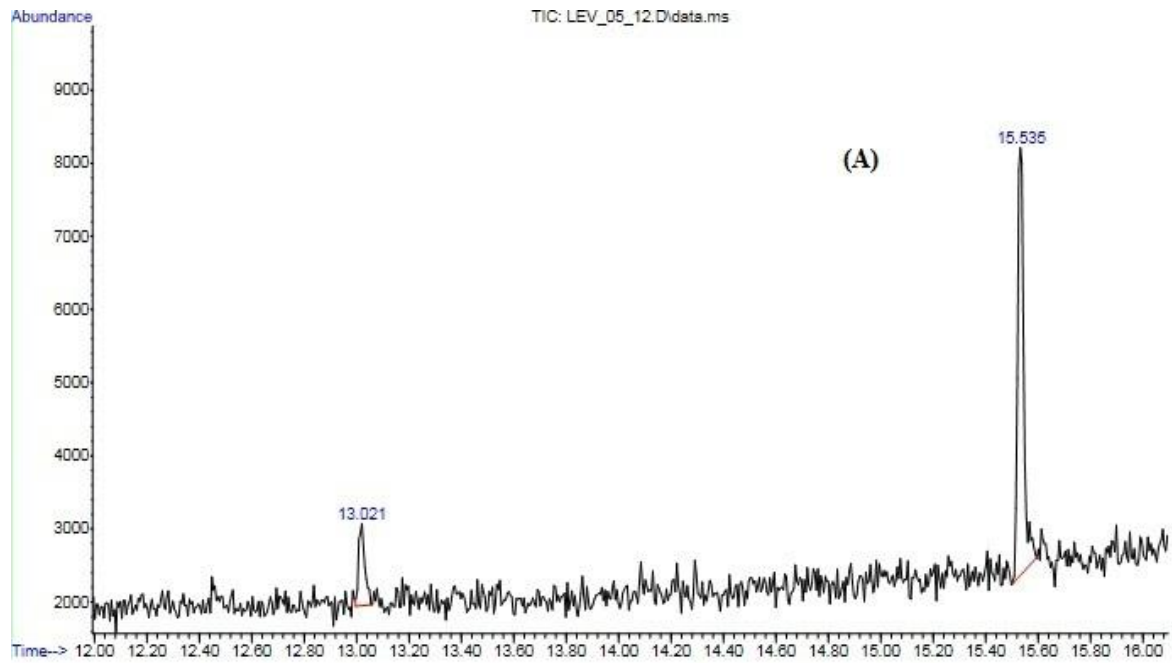
25. DI BERNARDO, M. L.; MORALES, Y.; JESÚS, R.; GUDIÑO, M.; OSORIO, A. Efectos tóxicos de la mezcla cocaína-levamisol en modelos farmacológicos. Retel, 2011.
26. BUCHANAN, J. A.; LAVONAS, E. J. Agranulocytosis and other consequences due to use of illicit cocaine contaminated with levamisole. Myeloid Biology, 2012, vol. 19(1), 27-31.
27. MOFFAT, A. C.; OSSELTON, D. M. WIDDOP, B. Clarke's Analysis of Drugs and Poisons. Editora Pharmaceutical Press, 2004, 3ª edição, vol. 2, 1168-1169.
28. BARROS, M. C.; MAGALHÃES, E. A.; LANARO, R.; COSTA, J. L.; CAZENAVE, S. O. S. Anti-helmíntico encontrado em amostras de cocaína e suas conseqüências para a saúde publica. III CONCIFOP, 2011, editora UFOP, 58-62.

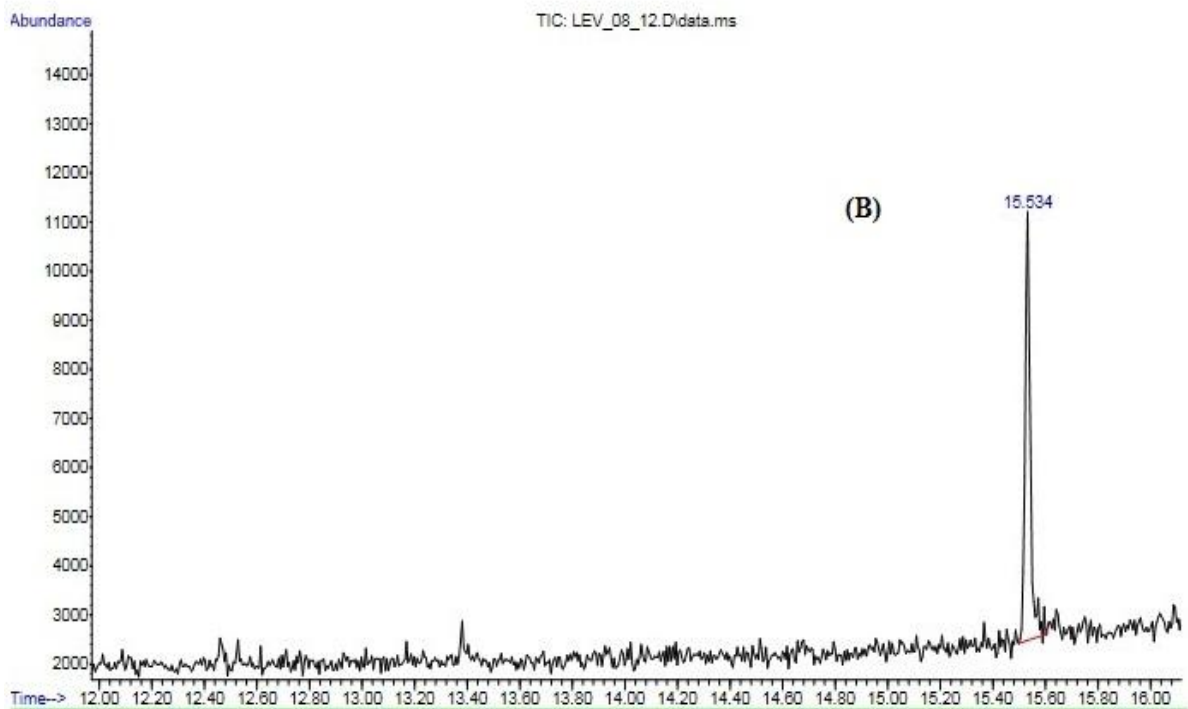
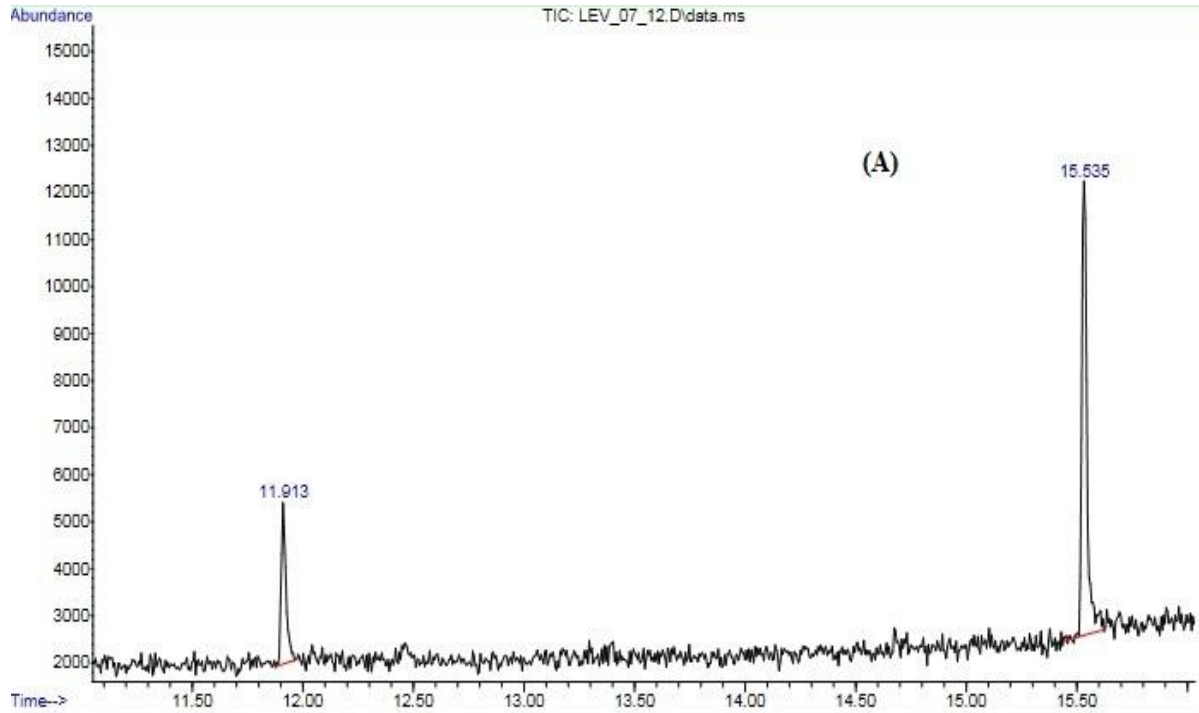
Anexos

ANEXO A - Cromatogramas das amostras (A) 1 e (B) 2 de 2012.

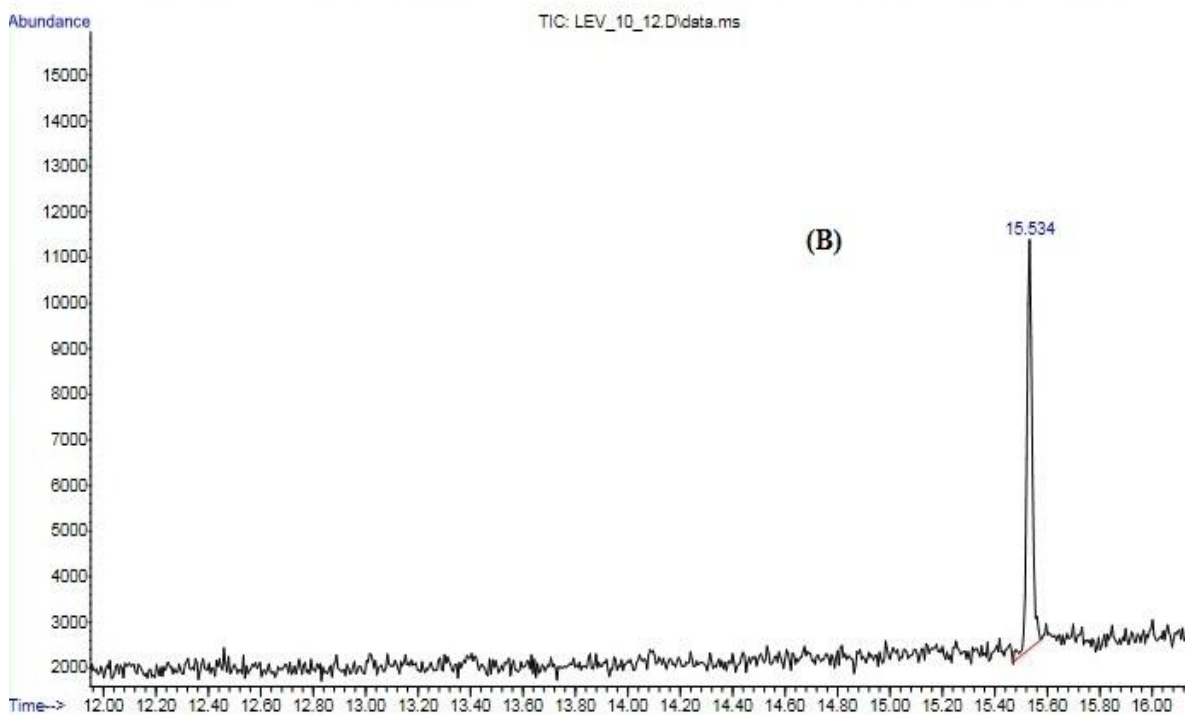
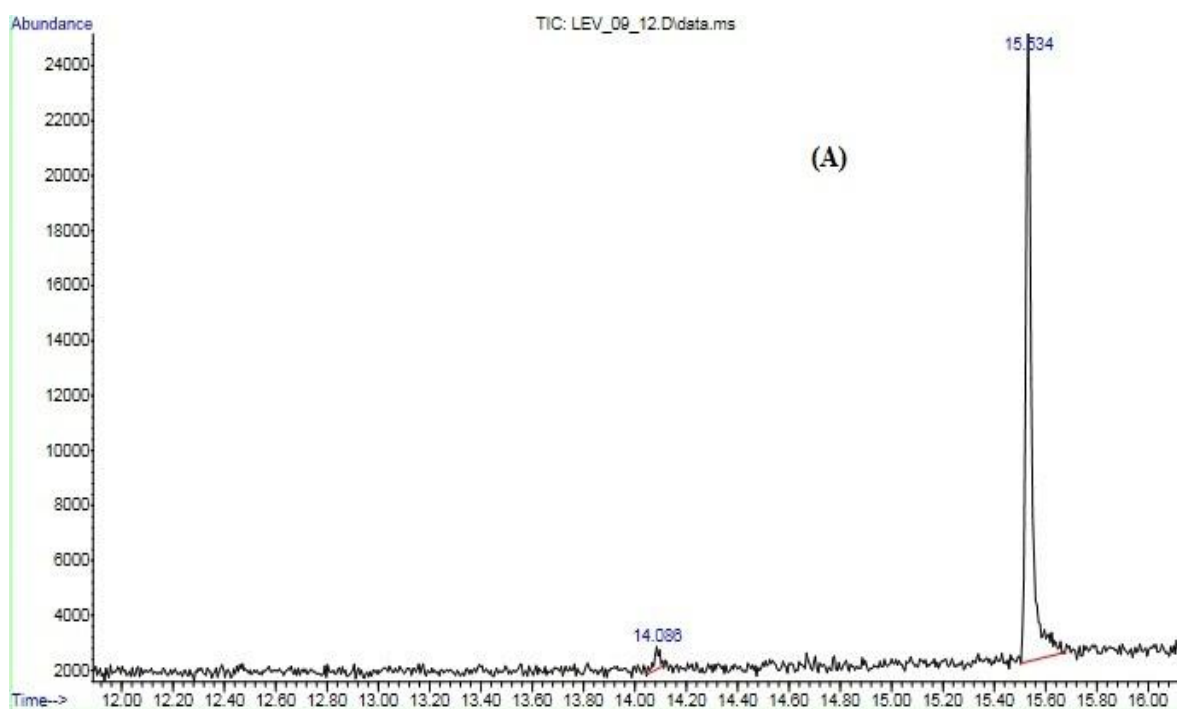
ANEXO B - Cromatogramas das amostras (A) 3 e (B) 4 de 2012.

ANEXO C - Cromatogramas das amostras (A) 5 e (B) 6 de 2012.

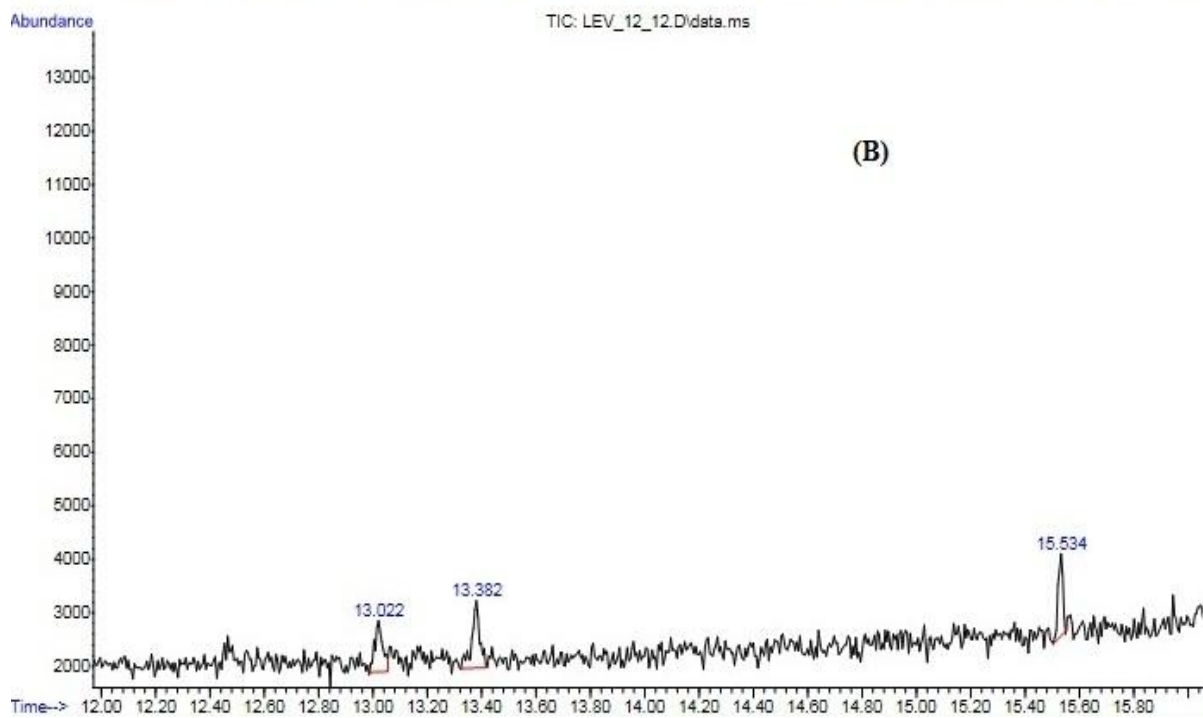
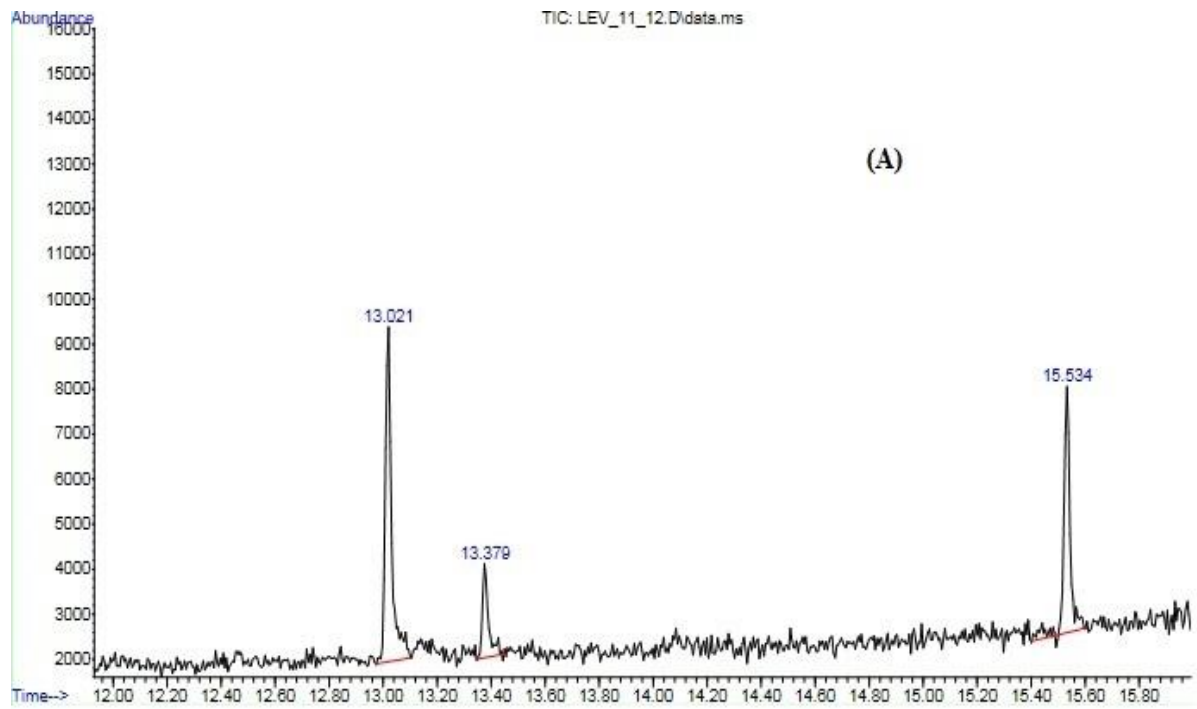


ANEXO D - Cromatogramas das amostras (A) 7 e (B) 8 de 2012.

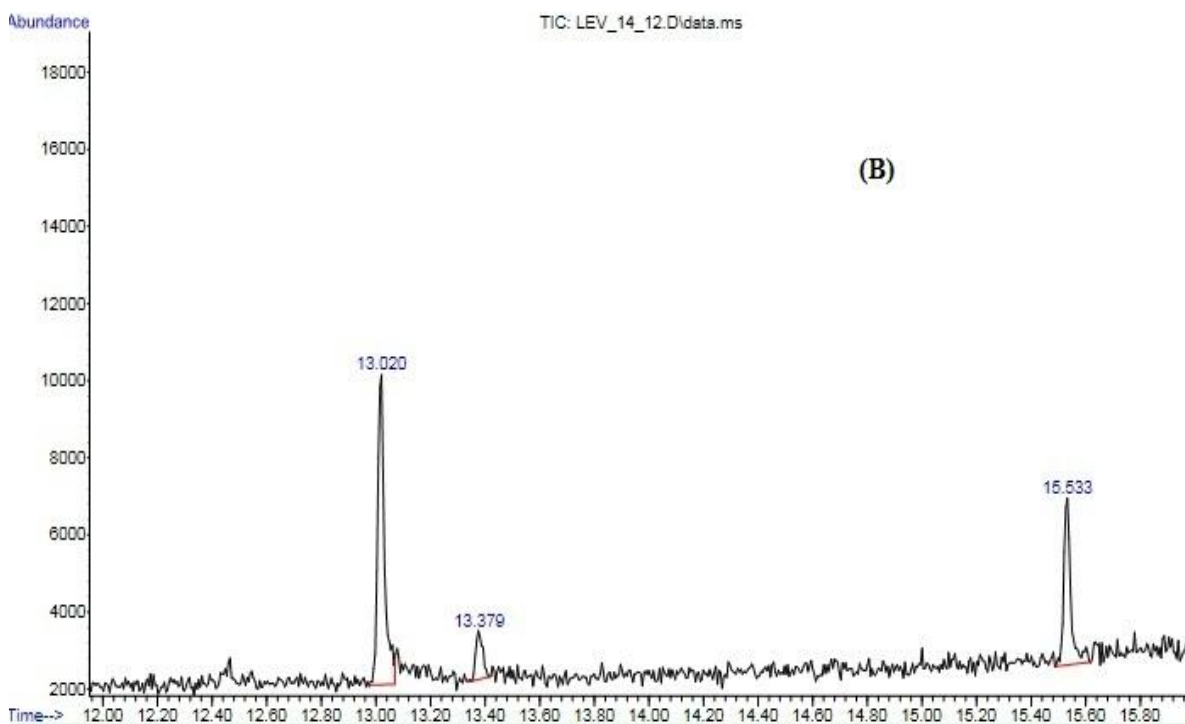
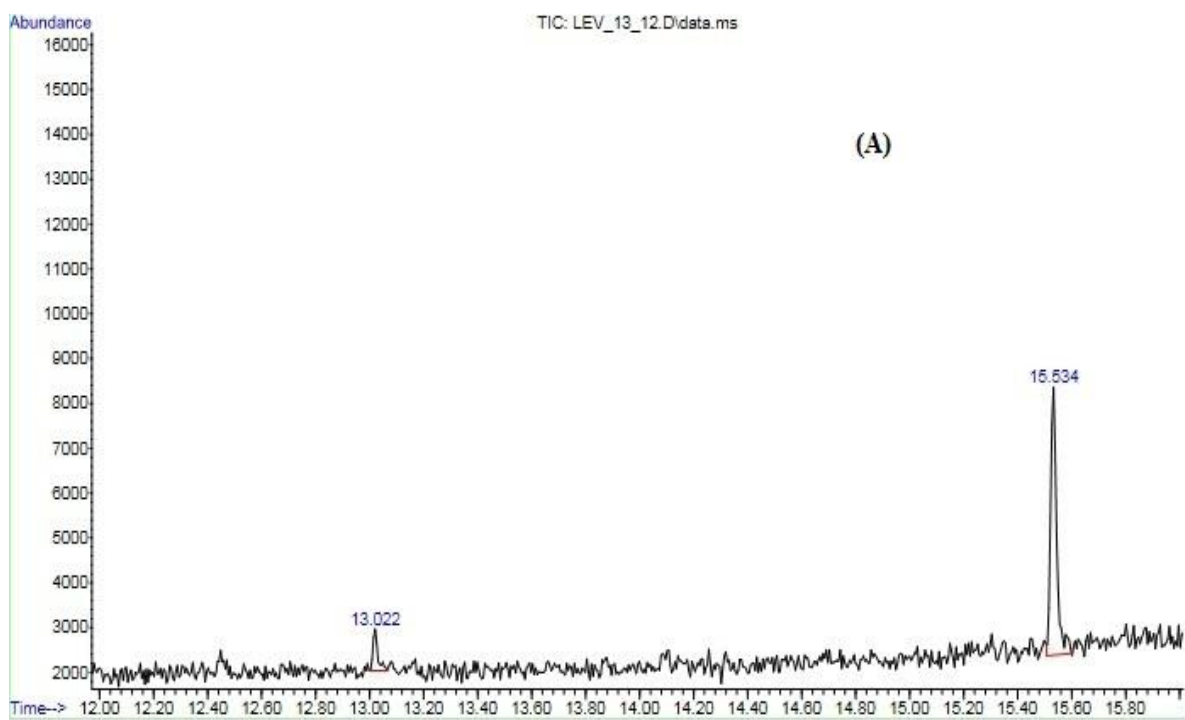
ANEXO E - Cromatogramas das amostras (A) 9 e (B) 10 de 2012.



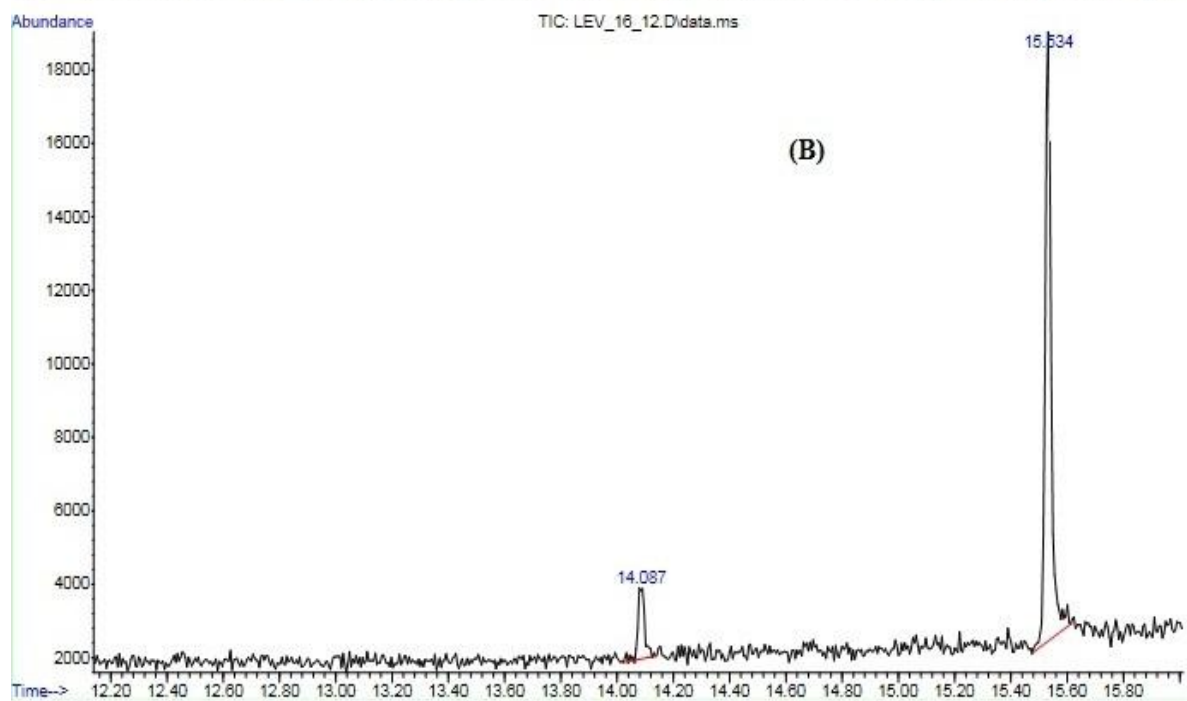
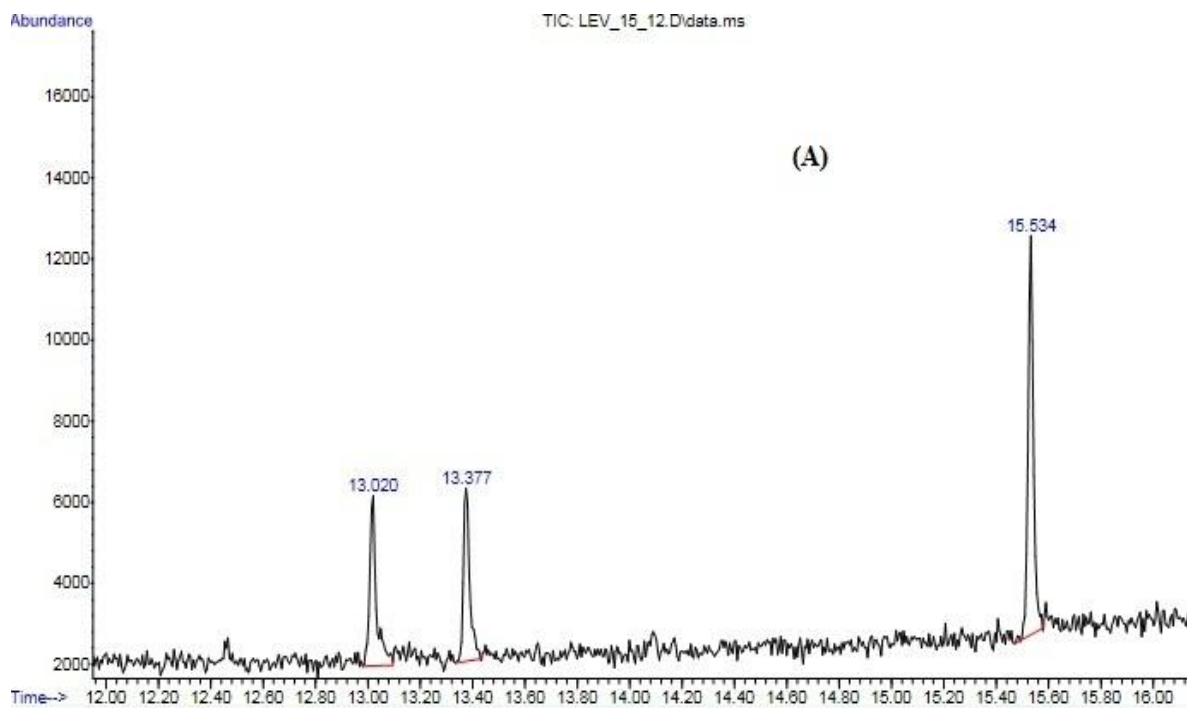
ANEXO F - Cromatogramas das amostras (A) 11 e (B) 12 de 2012.

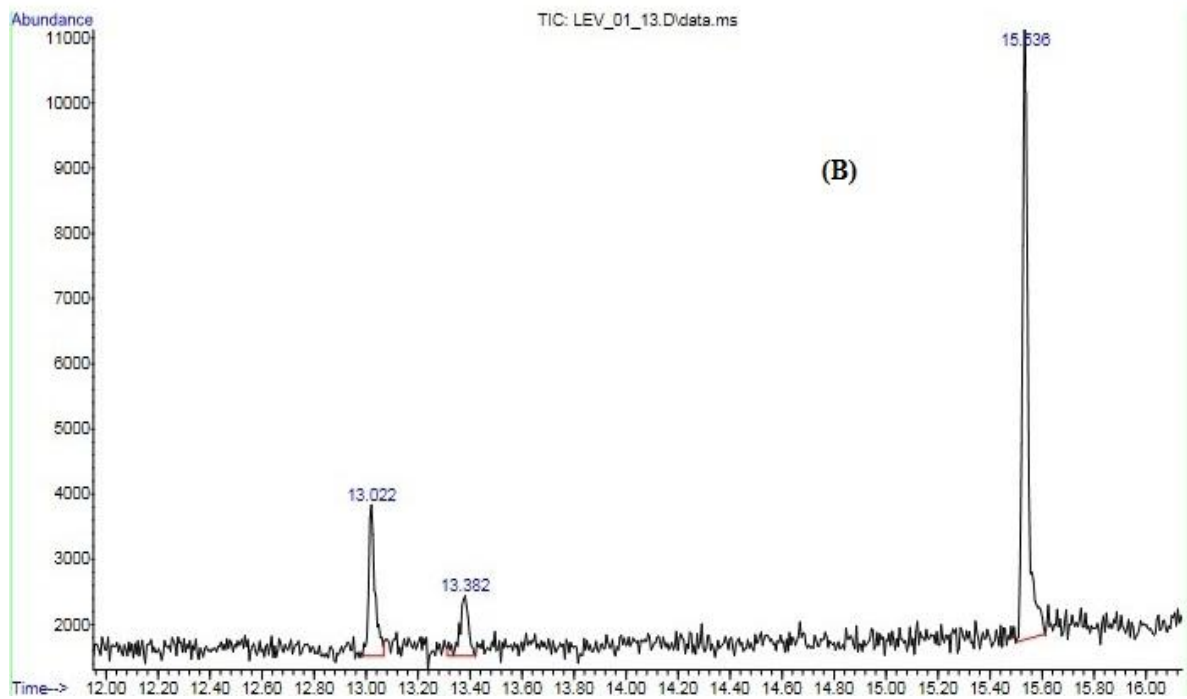
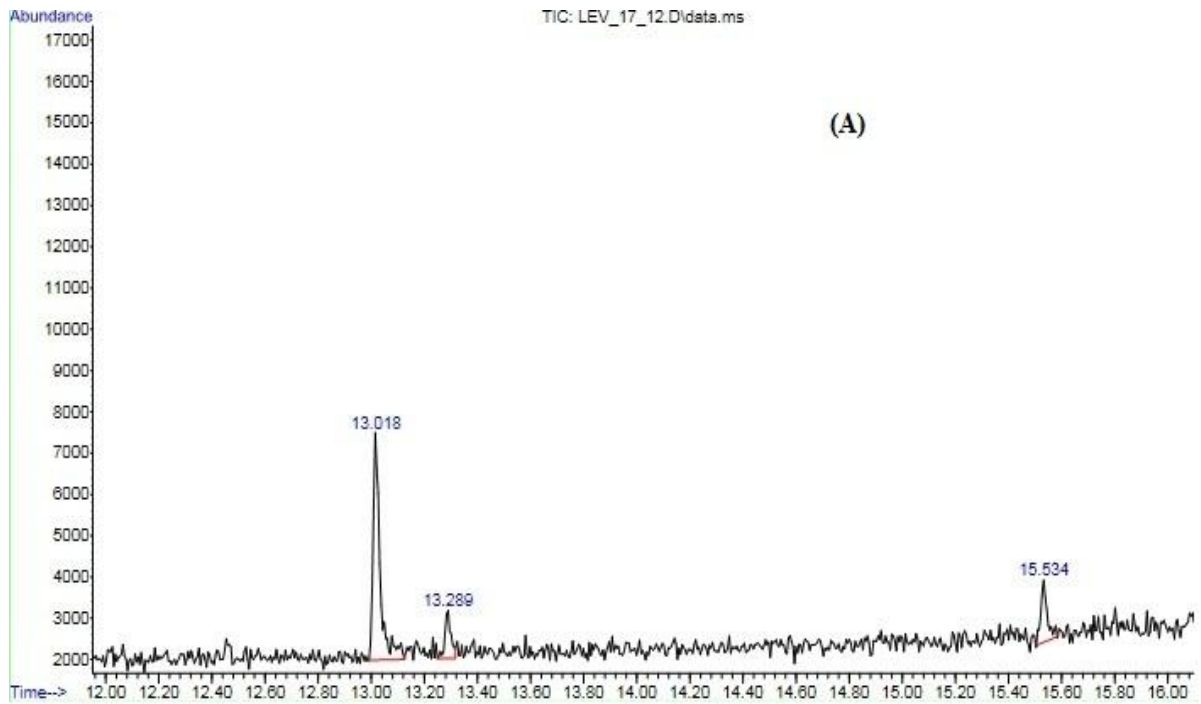


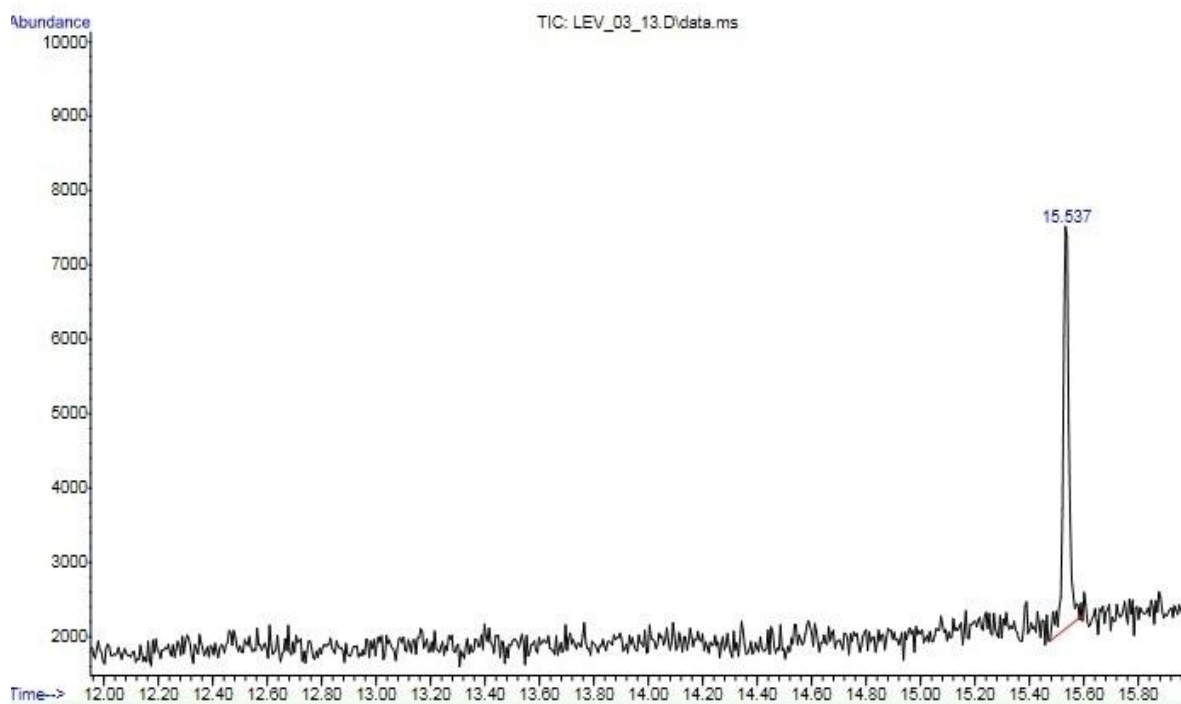
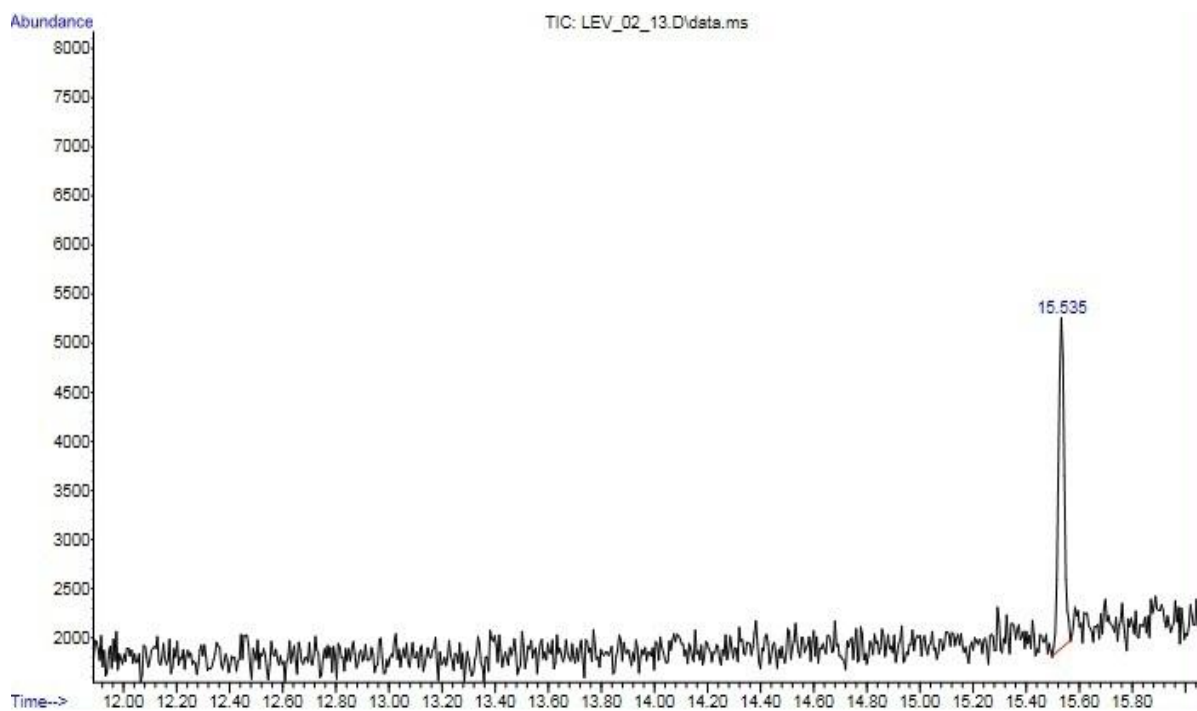
ANEXO G - Cromatogramas das amostras (A) 13 e (B) 14 de 2012.



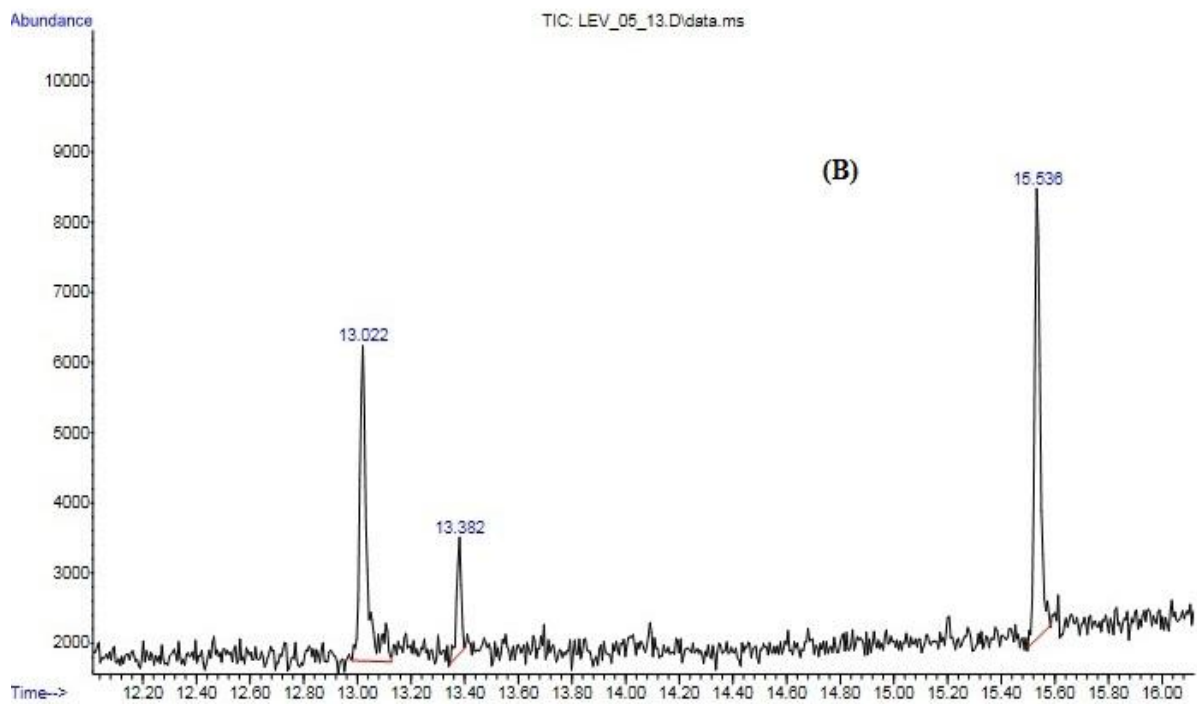
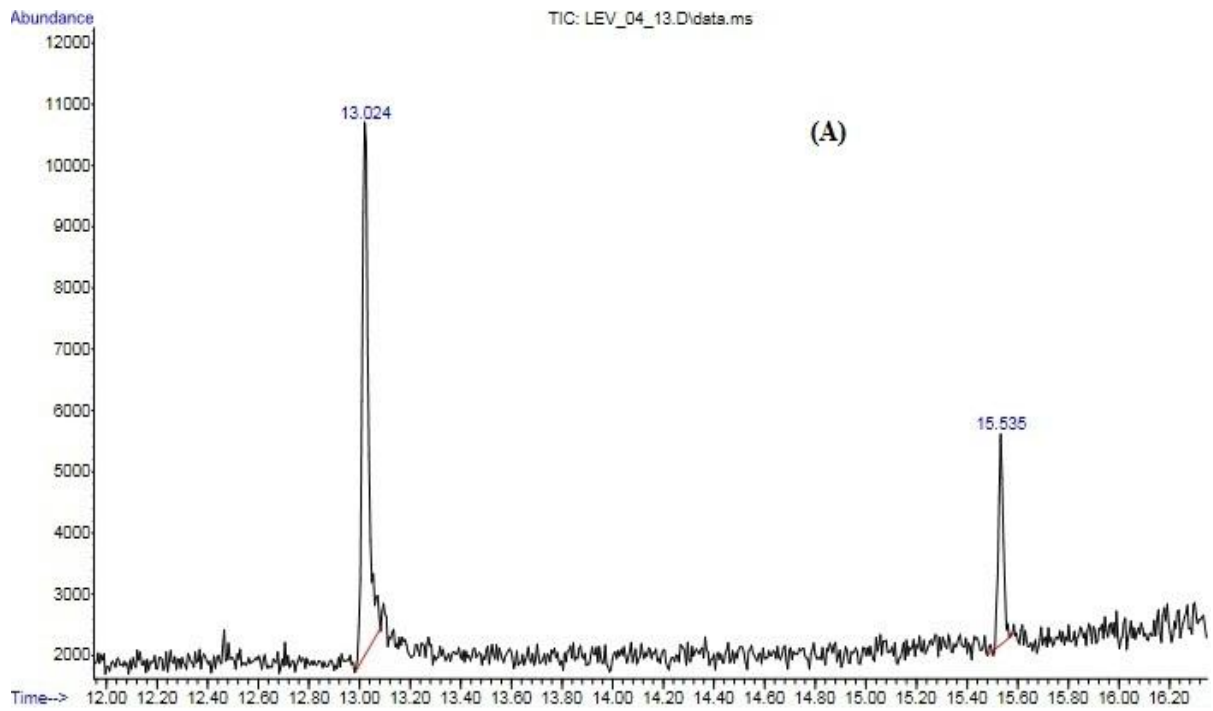
ANEXO H - Cromatogramas das amostras (A) 15 e (B) 16 de 2012.



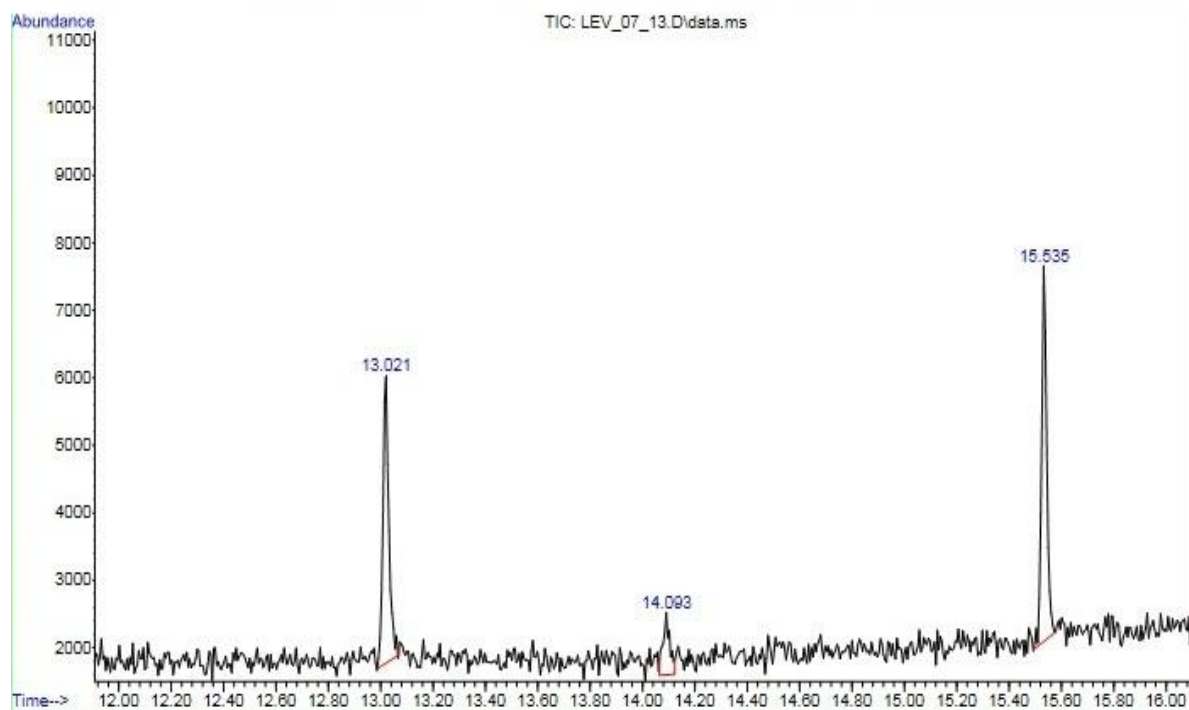
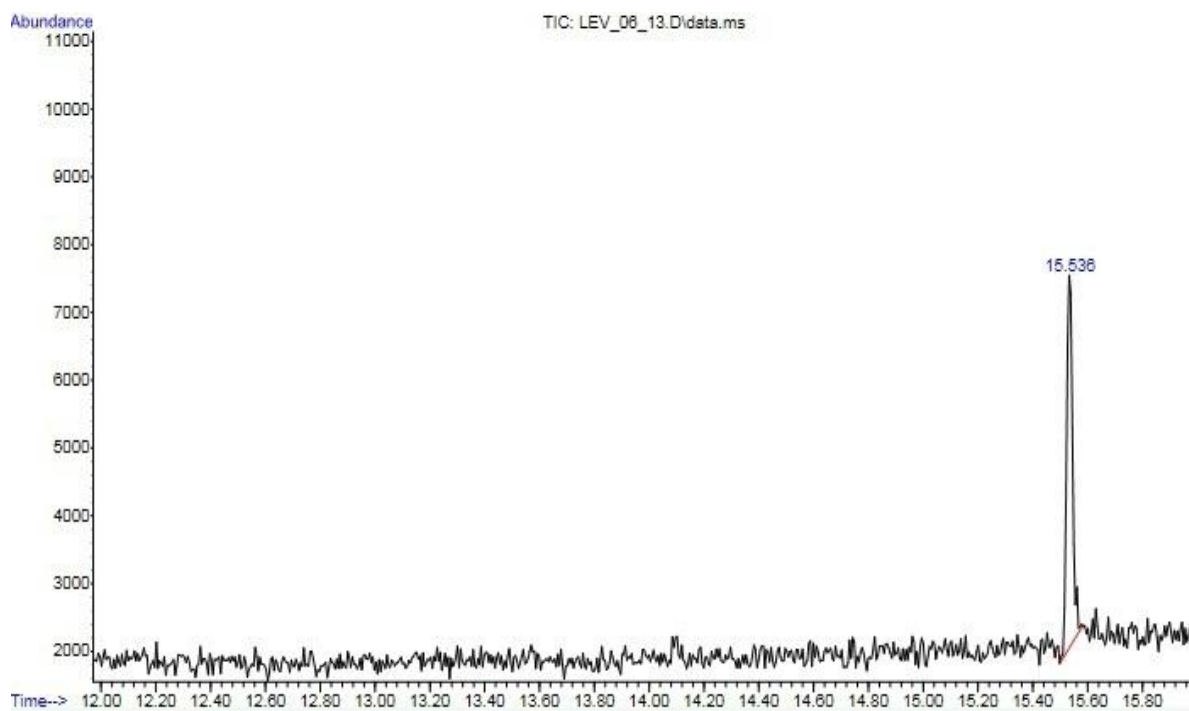
ANEXO I - Cromatogramas das amostras (A) 17 de 2012 e (B) 1 de 2013.

ANEXO J - Cromatogramas das amostras (A) 2 e (B) 3 de 2013.

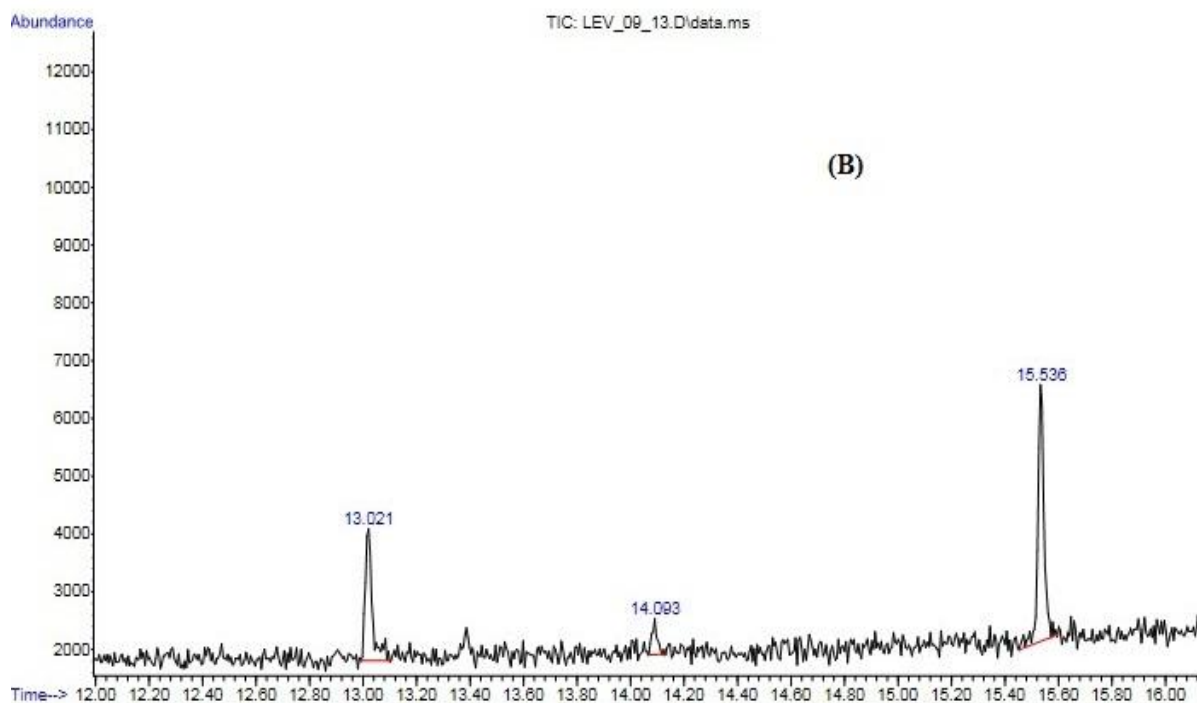
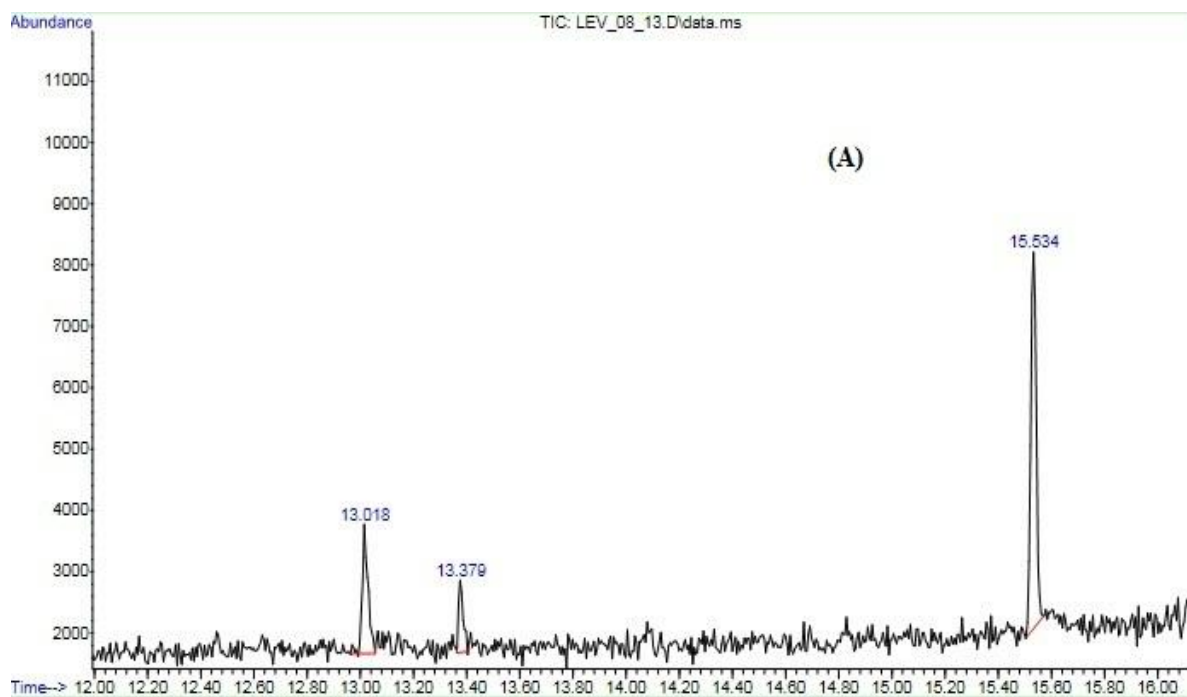
ANEXO L - Cromatogramas das amostras (A) 4 e (B) 5 de 2013.

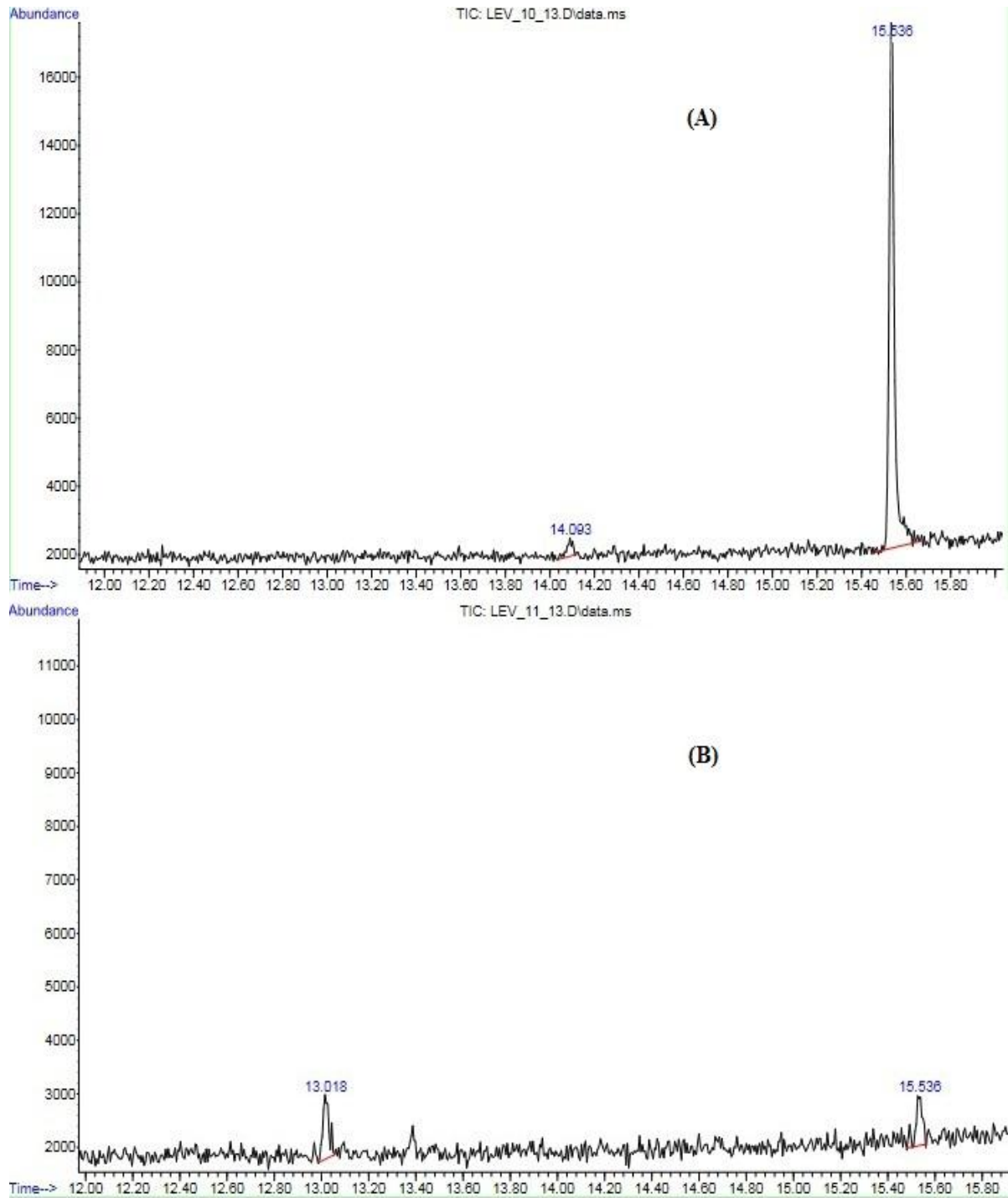


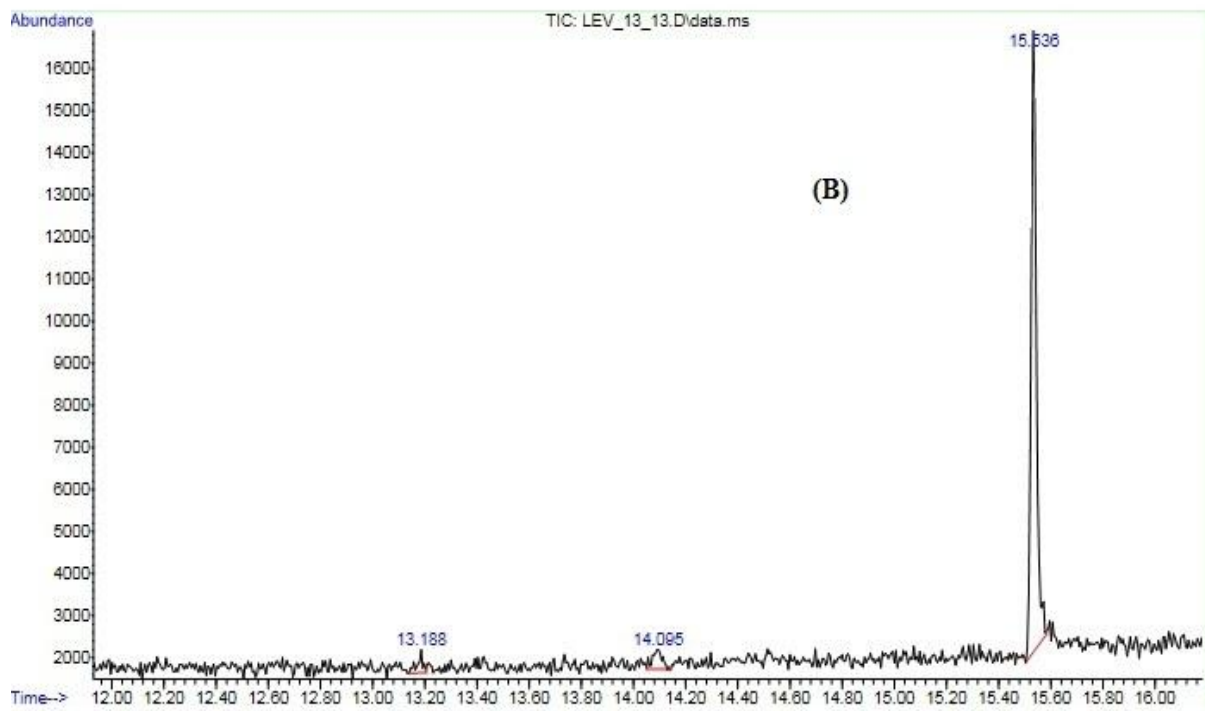
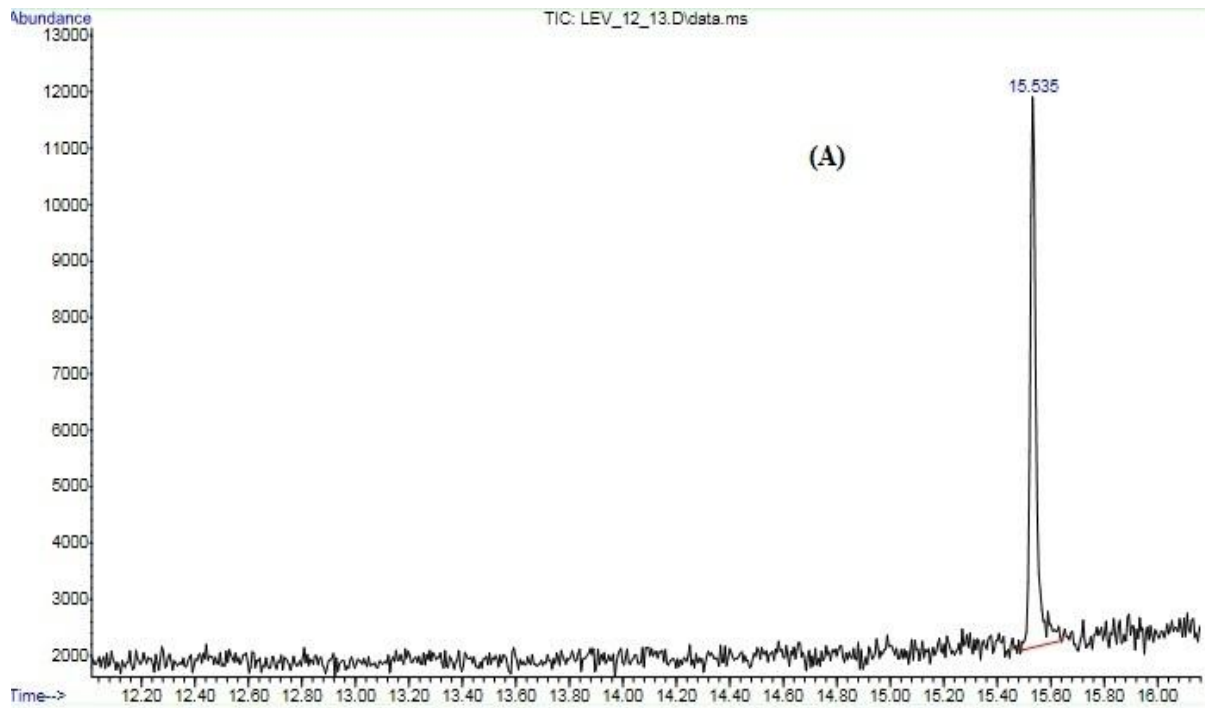
ANEXO M - Cromatogramas das amostras (A) 6 e (B) 7 de 2013.



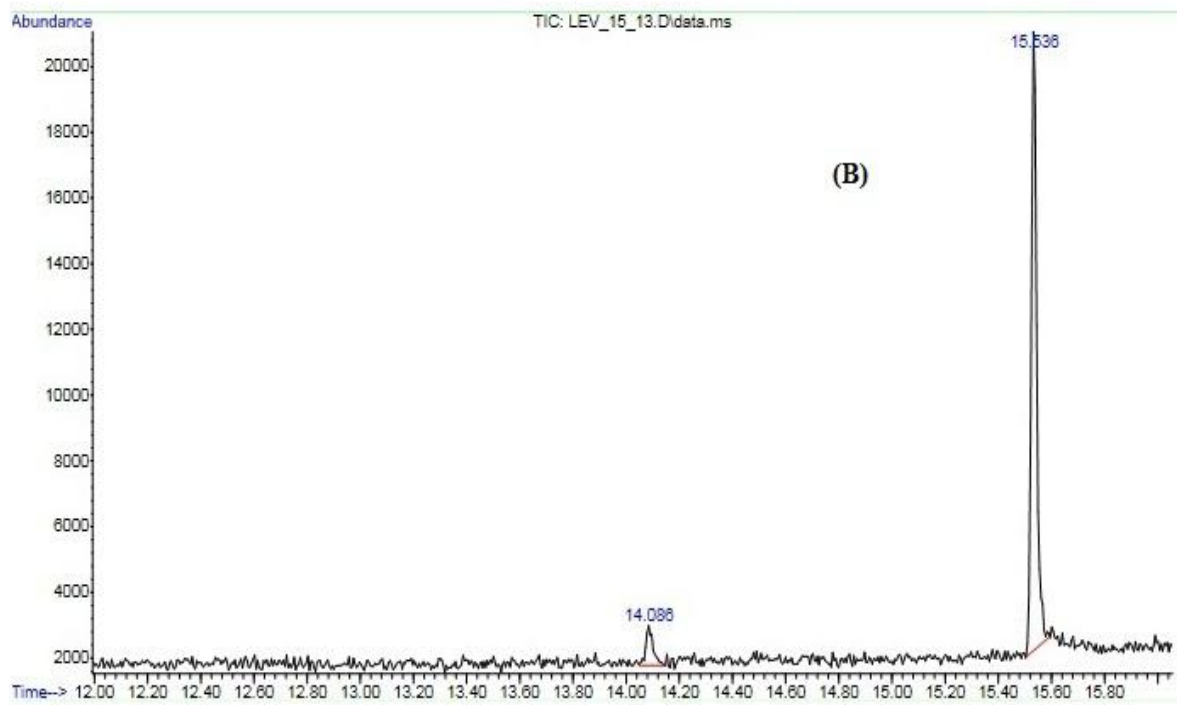
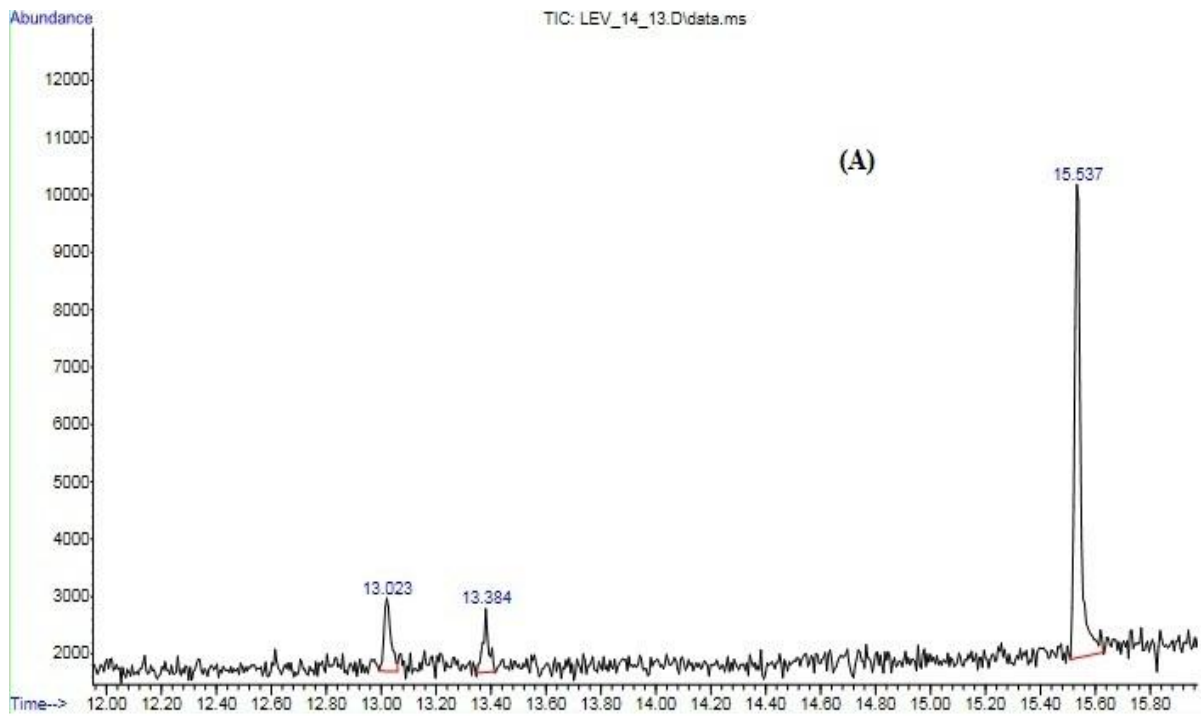
ANEXO N- Cromatogramas das amostras (A) 8 e (B) 9 de 2013.



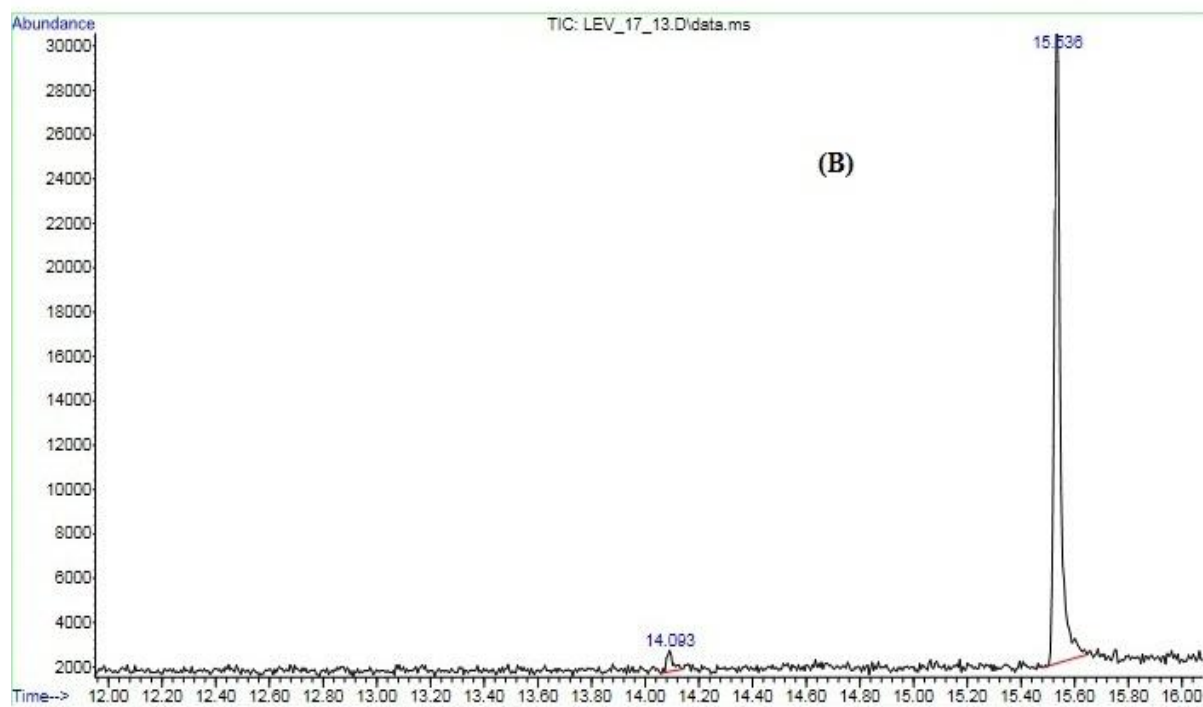
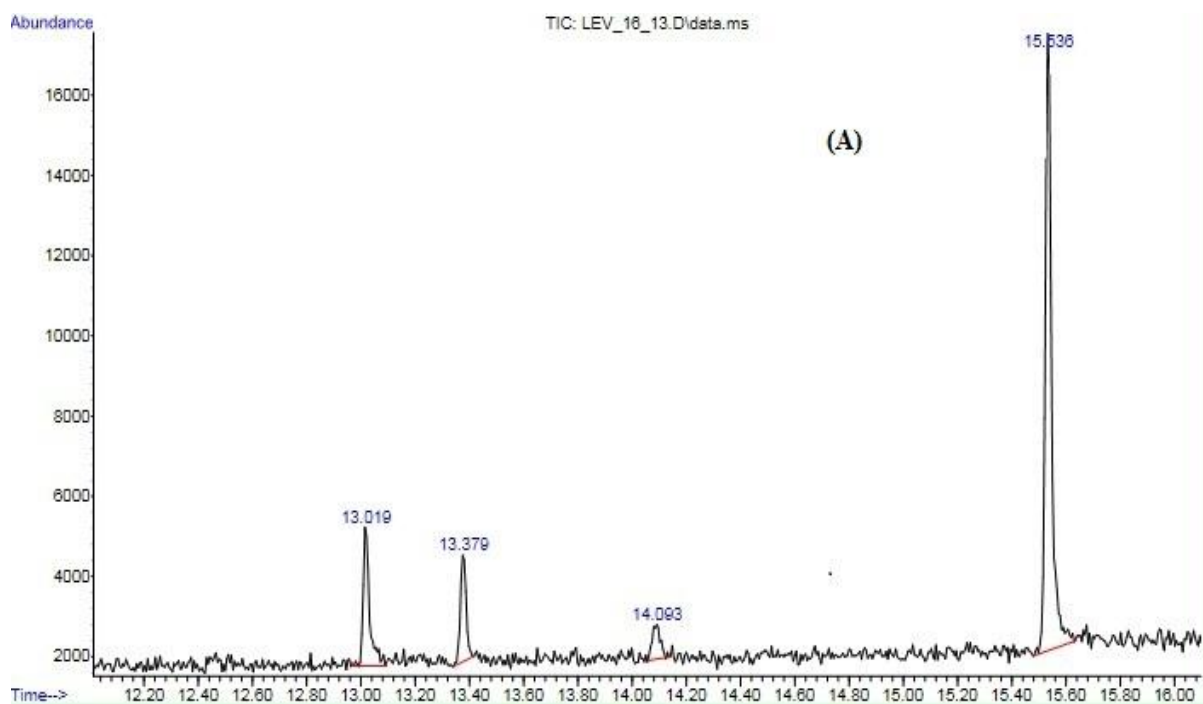
ANEXO O - Cromatogramas das amostras (A) 10 e (B) 11 de 2013.

ANEXO P - Cromatogramas das amostras (A) 12 e (B) 13 de 2013.

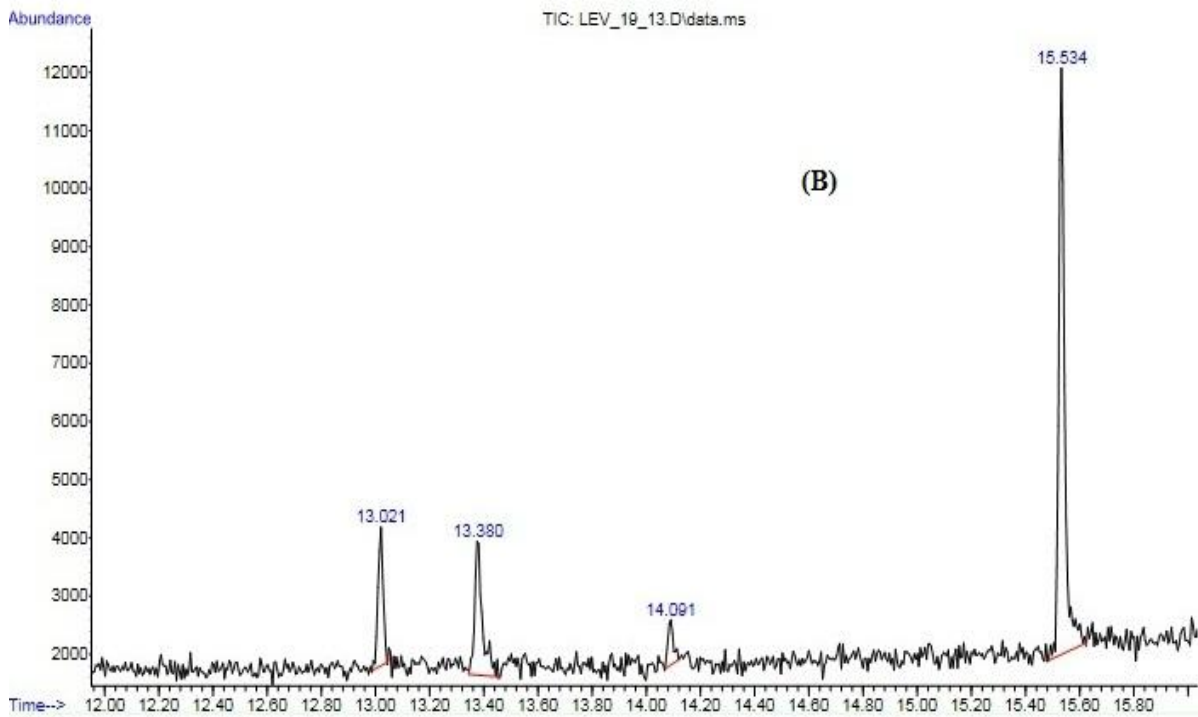
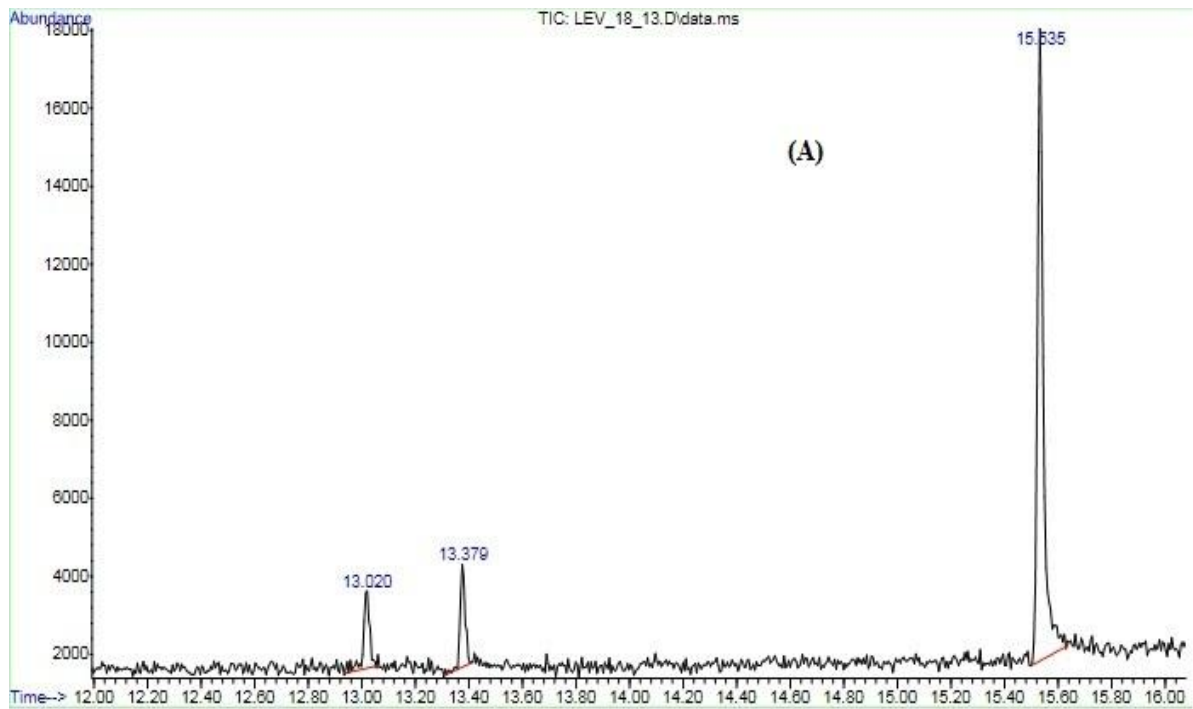
ANEXO Q - Cromatogramas das amostras (A) 14 e (B) 15 de 2013.



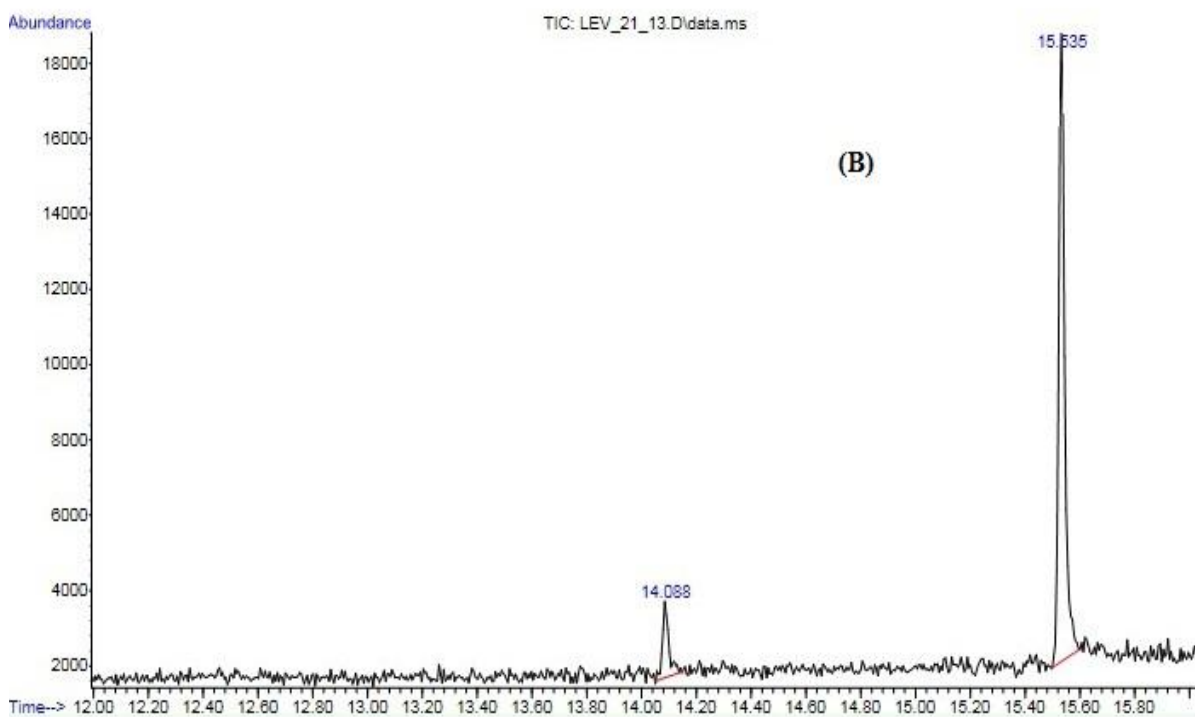
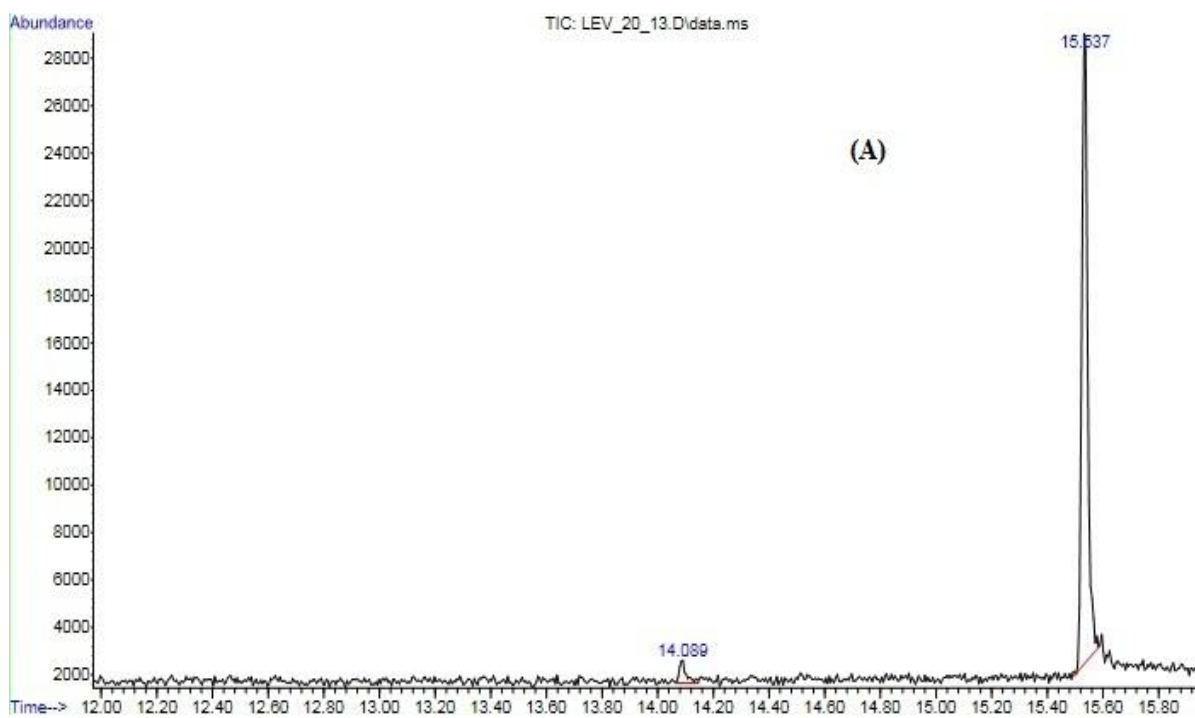
ANEXO R - Cromatogramas das amostras (A) 16 e (B) 17 de 2013.



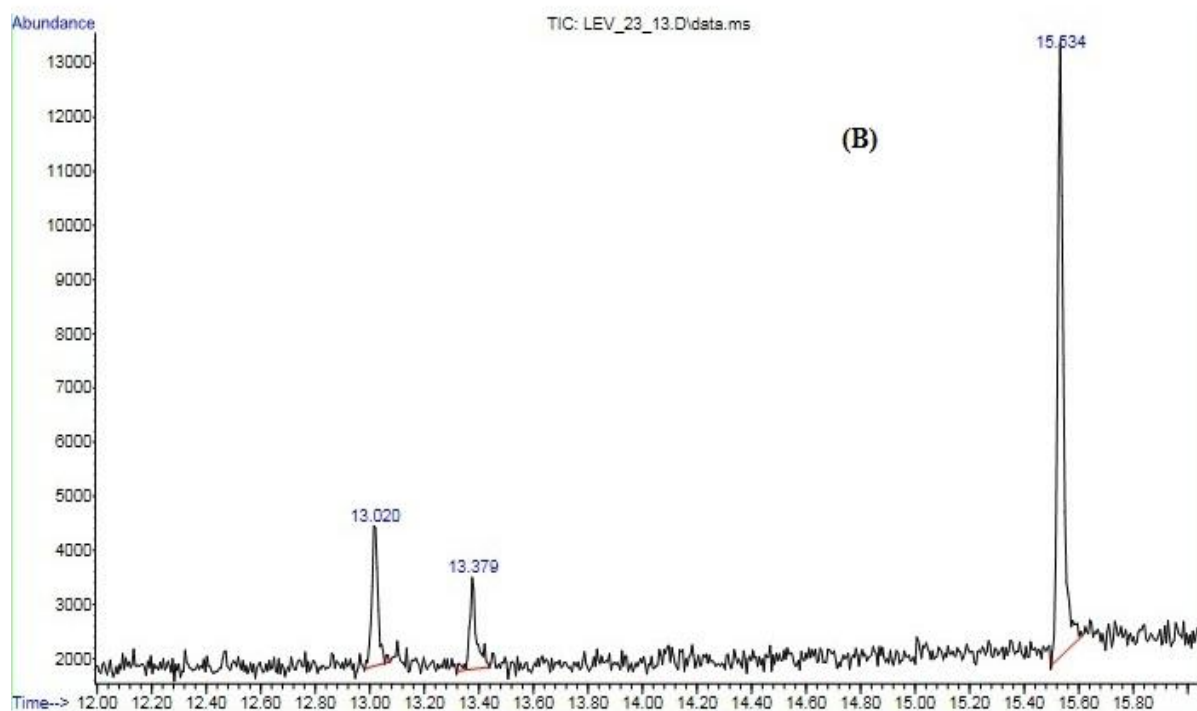
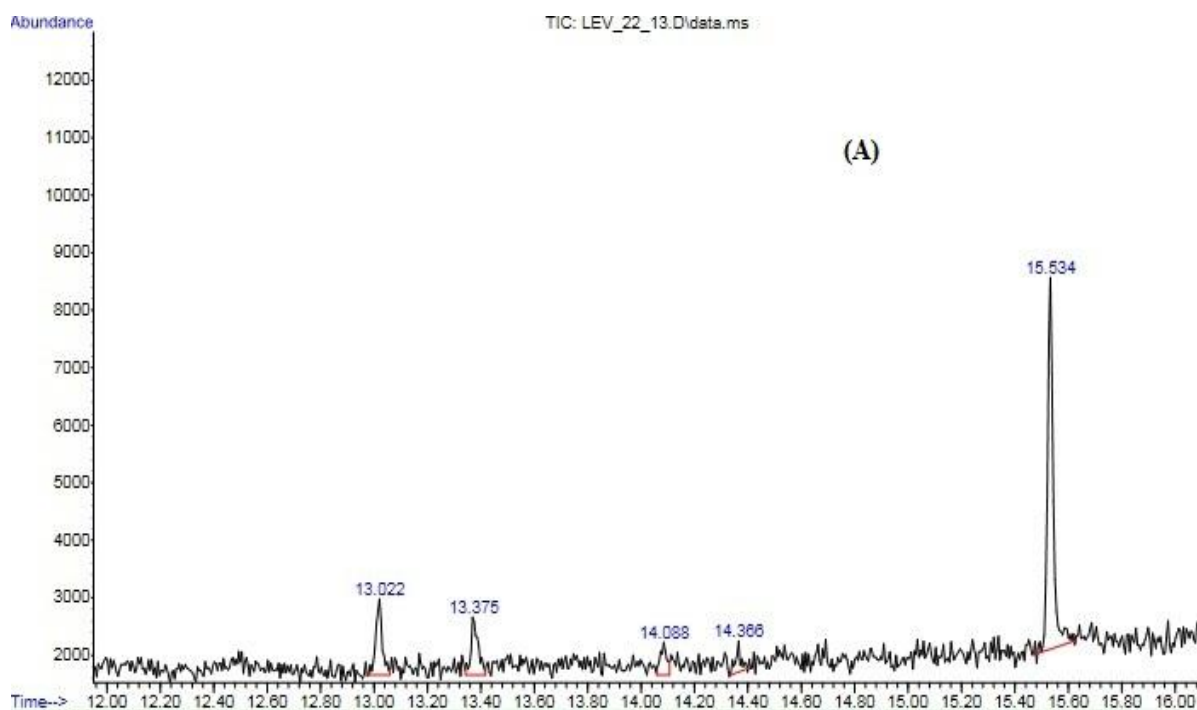
ANEXO S - Cromatogramas das amostras (A) 18 e (B) 19 de 2013.

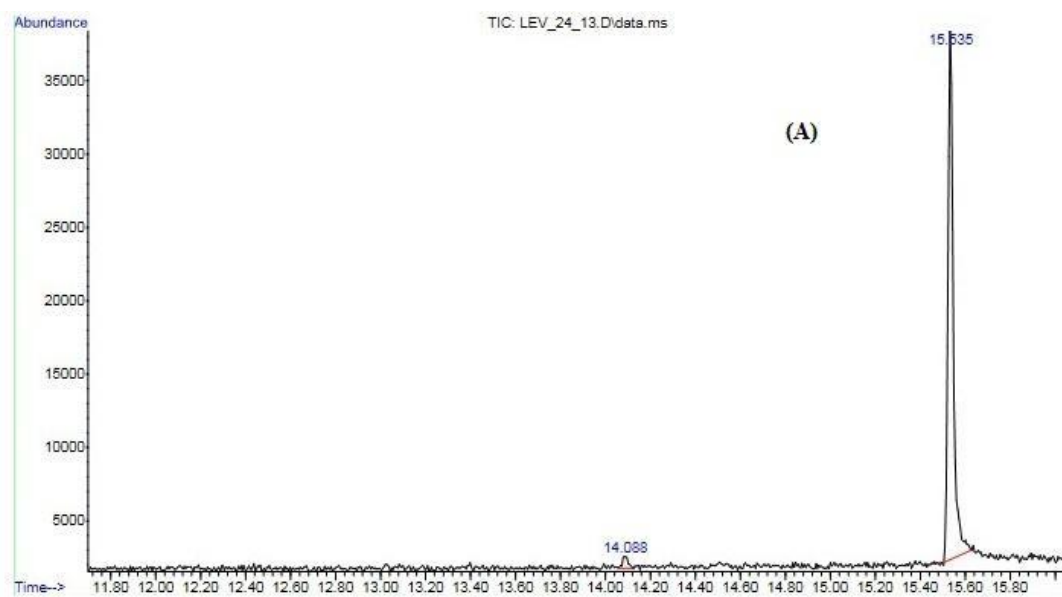


ANEXO T - Cromatogramas das amostras (A) 20 e (B) 21 de 2013.



ANEXO U - Cromatogramas das amostras (A) 22 e (B) 23 de 2013.



ANEXO V - Cromatograma da amostra (A) 24 de 2013.

Dados Finais

Araraquara, 17 de Janeiro de 2014.

Aluna

Kelly Francisco da Cunha

De acordo,

Orientadora

Prof^a Dr^a Rosângela Gonçalves Peccinini