UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Programa de Pós-Graduação em
Toxicologia e Análises Toxicológicas

**Verificação do uso de cocaína por indivíduos
vítimas de morte violenta na Região Bragantina -SP**

Fernanda Crossi Pereira de Toledo

Tese para obtenção do grau de
DOUTOR

Orientador:
Prof. Dr. Ovandir Alves Silva

São Paulo
2004

Fernanda Crossi Pereira de Toledo

Verificação do uso de cocaína por indivíduos vítimas de morte violenta
na Região Bragantina - SP

Comissão Julgadora
da
Tese para obtenção do grau de Doutor

Prof. Dr. Ovandir Alves Silva
orientador/presidente

1º. examinador

2º. examinador

3º. examinador

4º. examinador

São Paulo, _____ de _____.

Aos ***meus pais***,
pelo amor e o constante incentivo
na continuidade de meus estudos

Ao Prof. Dr. **Ovandır Alves Silva**,
pela orientação nesse trabalho e
pela amizade conquistada durante esses anos

AGRADECIMENTOS

Ao **Dr. Luis Sakabe**, médico legista chefe do Instituto Médico Legal de Bragança Paulista, pela autorização na coleta das amostras.

Aos funcionários do Instituto Médico Legal de Bragança Paulista, em especial ao **Vagner**, pela colaboração na coleta das amostras.

Ao **Maurício Yonamine**, pela constante colaboração nesse trabalho e pela amizade conquistada durante esses anos.

A **Leila Bonadio**, pela normalização das referências bibliográficas.

Aos colegas da Universidade São Francisco, pelo apoio e compreensão

À **Vânia Gayer**, pela amizade e colaboração na análise dos dados.

À **Profª Drª Sandra Maria Ottati de Oliveira Nitrini**, pela amizade, compreensão nos momentos mais difíceis e pelas valiosas sugestões no exame de qualificação.

Aos funcionários do Laboratório de Análises Toxicológicas da USP (LAT), pela colaboração.

À **Profª Drª Silvia Cazenave de Oliveira Santos**, pelas coerentes sugestões e correções no exame de qualificação.

Aos colegas do Curso de Pós-Graduação em Toxicologia, pelos momentos compartilhados durante esses anos.

A todos aqueles, que direta e indiretamente, colaboraram para a realização desse trabalho.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. GENERALIDADES.....	8
2.1.Aspectos toxicológicos da cocaína.....	8
2.1.1. Histórico.....	8
2.1.2. Toxicocinética.....	12
2.1.3. Toxicodinâmica e efeitos tóxicos.....	16
2.2. Aspectos da análise toxicológica em cabelo para verificar a exposição à cocaína	18
2.3. Aplicação da análise toxicológica em cabelo com finalidade forense	28
3. OBJETIVO E PLANO DE TRABALHO.....	34
4. MATERIAL E MÉTODOS.....	35
4.1.Material.....	35
4.1.1.Equipamentos e acessórios.....	35
4.1.2.Soluções-padrão.....	36
4.1.3.Reagentes.....	36
4.1.4. Amostras.....	37
4.1.4.1. Amostras de cabelo utilizadas como referência negativa.....	37
4.1.4.2. Amostras de cabelo e urina de indivíduos vítimas de morte violenta.....	37
4.2. Métodos	38
4.2.1. Padronização do método para análise de cocaína, benzoilecgonina e cocaetileno em amostras de cabelo.....	38
4.2.1.1. Coleta e preparação das amostras.....	38
4.2.1.2. Digestão e extração.....	39

4.2.1.3. Condições cromatográficas.....	39
4.2.2. Validação do método para análise de cocaína , benzoilecgonina e cocaetileno em amostras de cabelo.....	41
4.2.2.1. Recuperação.....	41
4.2.2.2. Linearidade.....	41
4.2.2.3. Precisão intra e interensaio.....	42
4.2.2.4. Limites de quantificação (LOD) e limite de detecção. (LOQ).....	42
4.2.3. Análise das amostras de cabelo e urina de indivíduos vítimas de morte violenta.....	43
4.2.3.1. Análise de cabelo.....	43
4.2.3.2. Análise de urina.....	43
4.2.4. Coleta de informações sobre o perfil sócio-demográfico dos indivíduos vítimas de morte violenta.....	44
5. RESULTADOS	45
5.1. Padronização do método para análise de cocaína, benzoilecgonina e cocaetileno em amostras de cabelo.....	45
5.2. Validação do método para análise de cocaína , benzoilecgonina e cocaetileno em amostras de cabelo.....	46
5.2.1. Recuperação.....	46
5.2.2. Linearidade.....	46
5.2.3. Precisão intra e interensaio.....	48
5.2.4. Limite de quantificação e limite de detecção.....	48
5.3. Análise das amostras de cabelo e urina de indivíduos vítimas de morte violenta.....	49
5.4. Perfil sócio-demográfico dos indivíduos vítimas de morte violenta.....	52
5.4.1. Causa jurídica da morte.....	58

5.4.2. Idade.....	61
5.4.3. Sexo.....	62
5.4.4. Cor.....	62
5.4.5. Estado Civil.....	63
5.4.6. Situação Profissional.....	63
5.4.7. Local de Ocorrência.....	64
5.4.8. Causa <i>Mortis</i>	65
6. DISCUSSÃO.....	66
7. CONCLUSÕES.....	86
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	88

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. Resultados obtidos no estudo de recuperação para determinação de cocaína, benzoilecgonina e cocaetileno em amostras de cabelo através da extração por SPME.....	46
TABELA 2. Resultados obtidos na avaliação da precisão intra ensaio e interensaio, realizada em seis replicatas, em três dias diferentes para cocaína, benzoilecgonina e cocaetileno.....	48
TABELA 3. Limites de quantificação e limites de detecção para cocaína, benzoilecgonina e cocaetileno.....	49
TABELA 4. Resultados obtidos das análises realizadas em amostras de cabelo e urina de indivíduos vítimas de morte violenta na região de Bragança Paulista.....	50
TABELA 5. Informações sobre o perfil dos indivíduos vítimas de morte violenta obtidas através dos laudos médico-legais.....	53
TABELA 6. Número de mortes violentas de acordo com sua natureza jurídica (homicídio, suicídio, acidentes e afogamento) durante o ano de 2002 na Região Bragantina.....	59
TABELA 7. Distribuição das mortes violentas de indivíduos cujo cabelo e urina foram coletados para análise de cocaína e metabólitos, segundo a causa jurídica da morte.....	60
TABELA 8. Relação entre a causa jurídica da morte e dos resultados positivos para cocaína, benzoilecgonina e cocaetileno no cabelo dos indivíduos vítimas de morte violenta.....	61
TABELA 9. Distribuição do número de mortes violentas de acordo com o local de ocorrência.....	64

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Marcha Analítica do método utilizado para identificação de cocaína, benzoilecgonina e cocaetileno em amostras de cabelo	40
Figura 2. Representação gráfica das curvas de calibração para cocaína, benzoilecgonina e cocaetileno.....	47
Figura 3. Perfil cromatográfico obtido de uma amostra de cabelo analisada por CG/MS contendo: (A) cocaína na concentração de 57,4 ng/mg; (B) cocaetileno na concentração de 4,1ng/mg e (C) benzoilecgonina na concentração de 1,3 ng/mg.....	49
Figura 4. Representação gráfica do número de mortes violentas ocorridas nos meses de fevereiro a junho de 2002 na região de Bragança Paulista.....	58
Figura 5. Número de mortes violentas de acordo com sua natureza jurídica (homicídios, suicídios, acidentes e afogamentos) durante o ano de 2002 na Região Bragantina.....	60
Figura 6. Faixa etária (em porcentagem) dos indivíduos vítimas de morte violenta cujo material biológico (cabelo e urina) foram analisados para verificar o uso de cocaína.....	61
Figura 7. Porcentagem dos indivíduos vítimas de mortes violentas segundo o sexo.....	62
Figura 8. Porcentagem de indivíduos vítimas mortes violentas analisadas de acordo com a cor.....	62
Figura 9. Distribuição das mortes violentas de acordo com o estado civil.....	63
Figura 10. Demonstração gráfica da distribuição da situação profissional dos indivíduos vítimas de morte violenta submetidos ao estudo em porcentagem	63

Figura 11. Distribuição do número de mortes violentas ocorridas de acordo com a causa <i>mortis</i>.....	65
---	-----------

LISTA DE ABREVIATURAS

5-HT	5- hidroxitriptamina –serotonina
BE	Benzoilecgonina
CE	Cocaetileno
CEBRID	Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas
CG/ MS	<i>Gas Chromatography/ Mass Spectrometry</i> –Cromatografia em Fase Gasosa/Espectrometria de Massa
CID-9	9ª Classificação Internacional de Doenças
COC	Cocaína
CV	Coeficiente de Variação
EC	Eletroforese Capilar
FBI	<i>Federal Bureau International</i>
FEBEM	Fundação Estadual do Bem-Estar do Menor
FPIA	<i>Fluorescence Polarization Immuno Assay</i> – Imunofluorescência Polarizada
GREA	Grupo Interdisciplinar de Estudos de Álcool e Drogas
HPLC-UV	<i>High Performance Liquid Chromatography/ Ultraviolet detection</i> –Cromatografia Líquida de Alta Eficiência/Detector Ultravioleta
IML	Instituto Médico Legal
LC-MS	<i>Liquid Chromatography/ Mass Spectrometry</i> –Cromatografia Líquida/Espectrometria de Massa
LOD	<i>Limit of detection</i> – Limite de Detecção
LOQ	<i>Limit of Quantitation</i> – Limite de Quantificação
OMS	Organização Mundial da Saúde
RIA	Rádioimunoensaio

SEADE	Sistema Estadual de Análise de Dados
SIM	<i>Selected Ion Monitoring</i> – Monitoramento Seletivo de Íons
SPME	<i>Solid Phase Microextraction</i> – Microextração em fase sólida
TCE	Traumatismo Crânio-Encefálico

RESUMO

As mortes por causas externas e o consumo de drogas são problemas crescentes nos grandes centros urbanos. No estudo foi investigado se estes fatores, também afrontam cidades de médio e pequeno porte da região Bragantina. Foram realizadas análises toxicológicas para verificar a exposição à cocaína, em amostras de cabelo e urina de indivíduos vítimas de morte violenta (n=42), submetidos à necropsia no Instituto Médico Legal de Bragança Paulista. Do total de indivíduos submetidos ao estudo, 14% apresentaram resultados positivos para cocaína. Foi possível verificar que 38% das vítimas de homicídios eram usuários de cocaína. O perfil sociodemográfico dos indivíduos vítimas de morte violenta foi: sexo masculino, branco, solteiro, faixa etária de 21-30 anos e empregados. No estudo foi constatada exposição à cocaína entre vítimas de mortes violentas ocorridas na Região Bragantina.

ABSTRACT

The deaths for external causes and the consumption of drugs are increasing problems in the great urban centers. In the study it was investigated if these factors also confront medium and small cities of Bragantina region. Toxicological analyses had been carried through to verify the exposure to the cocaine, in samples of hair and urine of individuals victims of violent death (n=42), submitted to the autopsy in the Legal Medical Institute of Bragança Paulista. Of the total of individuals submitted to the study, 14% had presented positive results for cocaine. It was possible to verify that 38% of homicides victims were cocaine users. The sociodemographic profile of the individuals victims of violent death was: male sex, white, single, 21-30 years age group and employees. In the study, exposure to the cocaine between victims of violent deaths occurred in the Bragantina Region was evidenced.

1. INTRODUÇÃO

A violência, desde os primórdios da humanidade tem sido um fenômeno constante, complexo, multifacetário e resultante, muitas vezes de uma estrutura social desigual e injusta. A violência não se reduz a criminalidade. Na área da saúde, de acordo com Macedo *et al.* (2001) corresponde a qualquer ação intencional realizada por um indivíduo ou grupo, dirigida a outro, que resulte em óbito, danos físicos, psicológicos e/ou sociais.

As mortes violentas estão incluídas na 9ª Classificação Internacional de Doenças (CID-9) da Organização Mundial da Saúde (OMS) sob a denominação de "causas externas de lesões e envenenamentos" (MACEDO *et al.*, 2001).

As chamadas "causas externas", que provocam o trauma e incluem homicídios, acidentes de trânsito, acidentes de trabalho e domésticos, suicídios, envenenamentos e outras lesões, constitui hoje, em nosso país, o segundo grupo de causas de morte, respondendo por quase 120 mil óbitos a cada ano e a 13% do total de óbitos. Entre pessoas de 15 a 44 anos a violência interpessoal é em termos mundiais, a terceira causa de morte, sendo considerada um dos maiores problemas de saúde pública (NORONHA, 2001).

Segundo o Instituto Nacional de Estudos Demográficos da França, o Brasil ocupa o terceiro lugar no *ranking* de países que apresenta maior número de mortes violentas. A proporção de mortes violentas sobre o total de falecimentos é de 24%

na Colômbia, 18% na Rússia, 13% no Brasil, 8% na França e Japão, 4% na Alemanha e 3% no Reino Unido (CHESNAIS, 2003).

Ao longo do tempo, a importância das mortes por causas externas, dentre o total de óbitos, tem se mostrado em ascensão: em 1960, representavam 6,5% do total de mortes na população residente no município de São Paulo, enquanto que no ano de 1999, correspondiam a 14,2% (GAWRYSZEWSKI & JORGE, 2000). Em estudo realizado sobre a mortalidade de jovens (15 a 24 anos) nas cidades do Rio de Janeiro e São Paulo, no período de 1930 a 1991, para avaliação do perfil baseado em causas de morte, Vermelho & Jorge (1996) relatam que até a década de 1950, as doenças infecciosas, especialmente as tuberculoses, eram responsáveis pela mortalidade elevada. Após 1960, a transição se tornou evidente e as causas violentas passaram a ocupar a primeira posição, principalmente acidentes de trânsito e homicídios.

Alguns fatores podem ser considerados determinantes no preocupante aumento da criminalidade: o exagerado crescimento demográfico; o desequilíbrio na distribuição de renda, gerando uma multidão de marginalizados e o surgimento de favelas e conglomerados urbanos; o ócio, principalmente da juventude, por falta de oportunidades, e a entrada no país de grande quantidade de substâncias ilícitas, empregadas de maneira abusiva (MINAYO & DESLANDES, 1998).

Existem várias maneiras pelas quais os atos violentos podem estar associados à questão das drogas. A primeira delas está relacionada com os efeitos das substâncias psicoativas no comportamento humano. Outra forma de associação decorre do fato destas substâncias serem comercializadas ilegalmente, gerando então violência entre traficantes, corrupção de representantes da justiça criminal e ações criminosas de indivíduos em busca de recursos para a manutenção do vício (BEATO FILHO *et al.* 2001; BUDD, 1989).

Nos grandes centros urbanos brasileiros, as mortes por homicídios ocupam posição de destaque. Para a mídia e a opinião pública, homicídios associados ao uso e venda de drogas são a face mais atemorizante e visível da violência urbana (BEATO FILHO *et al.* 2001).

Goldstein (1985) identificou três maneiras pelas quais os homicídios no estado de Nova Iorque eram associados às drogas no ano de 1984: 25% eram “homicídios psicofarmacológicos”, cometidos sob pesada intoxicação de álcool ou drogas; 10% foram “homicídios sistêmicos”, cometidos entre pessoas envolvidas em rede de vendas de drogas; menos de 2% referiam-se à modalidade compulsiva econômica, praticados no decurso de roubos e assaltos a cidadãos comuns. Aproximadamente 40% não tinham relação com drogas e envolviam violência doméstica, conflito entre conhecidos e outros, e em 20% dos casos não foi possível obter informação.

Enquanto os especialistas concordam que drogas e álcool freqüentemente têm papel importante nas atividades violentas, seu papel específico não está claro, ou seja, é difícil de se determinar com precisão o nexo causal entre substâncias de abuso e atos violentos. Contribuem para essa situação o *status* legal das drogas e as complicações envolvendo tráfico e leis que o reprimem, as influências do meio, as características individuais dos usuários de drogas e álcool e a prevalência e correlações precisas entre violência e uso dessas substâncias (MINAYO & DESLANDES, 1998).

Estudos realizados nos Estados Unidos mostraram que aproximadamente um quarto das mortes ocorridas em 1995 foram causadas pelo uso de drogas, como álcool, tabaco e outras substâncias químicas (McGINNIS & FOEGE, 1999). Na cidade do México, uma pesquisa realizada com estudantes revelou que atos violentos, furto e tráfico de drogas são cometidos principalmente por indivíduos do sexo masculino, usuários de álcool e outras drogas (JUAREZ *et al.* 1998). Vermeiren *et al.* (2003), verificaram um aumento do número de adolescentes envolvidos com a

violência urbana em três países estudados (Bélgica, Rússia e Estados Unidos), que relatam o uso de drogas (álcool, maconha e outras).

Em países da América do Sul, o uso de cocaína é um problema crescente e preocupante, particularmente nos países que a produzem, como Peru e Bolívia. O Brasil, devido a sua posição geográfica em relação a esses países e suas grandes áreas metropolitanas, tornou-se além de rota de tráfico, um importante mercado consumidor desta droga (DUNN & LARANJEIRA, 1999).

Levantamentos epidemiológicos realizados entre estudantes têm mostrado que o uso de drogas como inalantes, maconha, benzodiazepínicos é mais difundido do que a cocaína em nosso país (GALDURÓZ, NOTO & CARLINI, 1997). Cazenave (1999), em estudo sobre a prevalência do uso de drogas na região de Campinas, São Paulo, verificou que 33,1% dos universitários submetidos ao estudo, já experimentaram, usaram ou usam algum tipo de droga ilícita, sendo mencionado com maior frequência o uso de solventes (28,4%) e produtos da *Cannabis* (15,8%).

Nos últimos anos, a cocaína trouxe um foco de preocupação no âmbito da saúde pública devido ao advento do *crack* e a difusão do seu uso. Em uma pesquisa realizada por Ferri & Gossop (1999), a maioria dos usuários dessa droga em São Paulo relataram seu primeiro uso após 1989 e a primeira apreensão feita pela polícia ocorreu em 1991. Entre os usuários observou-se um aumento daqueles que iniciaram o uso de *crack* de 5% antes de 1986 para 65% entre 1995 e 1997, enquanto a porcentagem dos que iniciaram o uso da droga injetável diminuiu de 72,2% para 32% no mesmo período.

O aparecimento do *crack*, sua distribuição por traficantes e seu consumo, parece ter alterado sensivelmente a configuração da criminalidade no município de Ribeirão Preto, São Paulo. A avaliação dos processos judiciais de homicídios de adolescentes ocorridos entre 1995 e 1998 apontou que grande parte dos jovens vitimados apresentavam antecedentes infracionais e passagem pela Unidade

Educacional da FEBEM de Ribeirão Preto, particularmente devido ao envolvimento com as drogas. Dos casos analisados ($n \approx 41$), 70,73% dos adolescentes possuíam envolvimento com o narcotráfico e em 42,75% dos processos havia informação de que a vítima usava maconha e/ou *crack* (KODATO & SILVA, 2000).

A dependência decorrente do uso de cocaína (principalmente na forma de *crack*) faz com que o usuário estabeleça um comportamento ativo de busca pela droga, utilizando-a por várias horas e dias. Provavelmente este tipo de consumo pode ser relacionado com a magnitude do efeito proporcionado e sua curta duração, o que aumenta a probabilidade da droga ser usada novamente. Os usuários de *crack* relatam necessidade e um desejo incontrolável, que os faz usar grande quantidade da droga. Em um estudo realizado em São Paulo, os usuários de cocaína relatam altos níveis de consumo e dependência, utilizando em média 5,3 g da droga em uma típica sessão, comparada com 1-2 g relatada por usuários dos Estados Unidos e da Europa (NAPPO, GALDURÓZ & NOTO, 1996).

A qualidade da droga pode influenciar na quantidade utilizada pelo usuário, já que alguns adulterantes, como açúcares (manitol e lactose), estimulantes (cafeína e anfetaminas) e outros anestésicos locais (procaína, lidocaína) são adicionados com o objetivo de aumentar a quantidade do produto final, variando seu grau de pureza. Em 1996, 2105 amostras de “pó branco” foram apreendidas como cocaína na cidade de São Paulo. Em um estudo realizado em 233 dessas amostras, foi verificado que quase 80,26% não possuíam mais que 30% de cocaína (MÍDIO *et al.*, 1998).

A necessidade de gerar renda para manter o consumo pode estar relacionada com os índices de criminalidade observados no Brasil. A falta de controle sobre o uso da droga associado a outras variáveis como fatores culturais, sócio-econômicos e psicológicos são capazes de promover transtornos emocionais no indivíduo que podem conduzi-lo a atos violentos. (FERRI & GOSSOP, 1999; FORSTER, TANNHAUSER & BARROS, 1996; LIPTON & JOHNSON, 1998).

Análises toxicológicas realizadas em diversas amostras biológicas (urina, saliva, sangue, cabelo e outras) podem ser utilizadas como uma útil ferramenta com a finalidade de verificar o uso de drogas pelo indivíduo envolvido em atos criminais (BOST,1993). Um estudo realizado na cidade de Nova York – USA, entre 1990 e 1998, apontou que mais da metade das vítimas de mortes causadas por arma de fogo (55,3%), apresentaram resultados positivos em análises toxicológicas, sendo prevalentes o uso de quatro substâncias: álcool (26,9%), cocaína (24,2%), *cannabis* (19,5%) e opiáceos (19,5%) (GALEA *et al.*, 2002). No Brasil, devido à falta de recursos dos Institutos Médico-Legais, essas análises não são requisitadas na maioria dos casos de morte violenta (suicídio, homicídio e acidentes).

Em um trabalho realizado para dissertação de mestrado, em 1999, amostras de cabelo e urina de indivíduos vítimas de morte violenta (acidentes, homicídios e suicídios) foram coletadas no Instituto Médico-Legal de São Paulo e analisadas para verificar o uso de cocaína. Do total de amostras analisadas (n=36), 47,2% dos indivíduos apresentaram resultados positivos para benzoilecgonina quando analisados urina e cabelo. Dentre os casos de homicídio estudados (n=15), 61,90% foram positivos para cocaína (TOLEDO, 1999).

Entre os anos de 1997 e 1998, foi realizada uma pesquisa pelo Núcleo de Criminologia e Medicina Legal da Universidade São Francisco, com finalidade de determinar por amostragem, as principais causas de mortes violentas associadas ao uso recente de drogas (cocaína, maconha, anfetaminas e etanol). Durante o período estudado (maio de 1997 a novembro de 1998) foram registradas 442 mortes violentas na Região de Bragança Paulista, sendo analisadas 131 amostras de urina através de uma técnica de triagem, a imunofluorescência polarizada. Os resultados indicaram que 58,77% das amostras analisadas foram positivas para álcool e ou outras drogas.(TOLEDO *et al.*, 1999).

Diante dos resultados obtidos nos estudos citados, ficou evidente a importância da análise toxicológica realizada com finalidade forense, tanto na urina como no cabelo, conforme já citado por Moeller (1996).

Através da análise do cabelo, é possível traçar um histórico do uso de drogas pela vítima, evidenciando o uso de cocaína em meses anteriores, dependendo do comprimento de seus cabelos (MILLER, DONNELLY & MARTZ, 1997). Resultados positivos demonstraram que o indivíduo foi usuário da droga, podendo a natureza jurídica de sua morte estar relacionada ao uso e/ou a atos ilícitos relacionados com o tráfico de drogas. Através da análise de urina pode-se avaliar se o indivíduo fez uso da cocaína em um período recente ao óbito, já que seus produtos de biotransformação são excretados em aproximadamente 120 horas após a administração de cocaína (BOST, 1993; GUIMARÃES, 1998). As análises de ambos espécimes biológicos (urina e cabelo) podem ser complementares, já que possuem características próprias e podem fornecer diferentes informações em relação ao uso de cocaína (HUESTIS, 1996).

Diante da complexidade do estabelecimento da relação entre drogas e violência, quase todas as pesquisas enfatizam o agressor e não as vítimas. Poucos estudos analisam o envolvimento com álcool ou drogas por parte das vítimas. Atualmente a abordagem aceita consiste em analisar o que realmente engloba um evento violento e se são usadas drogas, tanto pela vítima quanto pelo agressor (MINAYO & DESLANDES, 1998).

Devido aos resultados de estudos anteriores e de acordo com as informações obtidas sobre o aumento da criminalidade e mortes por causas externas nos grandes centros urbanos e em algumas cidades de médio porte em nosso país (BEATO FILHO *et al.* 2001; GAWRYSEWSKI & JORGE, 2000; KODATO & SILVA, 2000; VERMELHO & JORGE, 1996), houve o interesse em investigar o uso de cocaína e a ocorrência de mortes violentas na região de Bragança Paulista, São Paulo, através da realização de análises toxicológicas de cabelo e urina das vítimas.

2. GENERALIDADES

2.1. Aspectos Toxicológicos da Cocaína

2.1.1 Histórico

O uso de cocaína, pelas grandes civilizações pré-colombianas dos Andes, é descrito há mais de 4500 anos através da folha extraída da planta *Erythroxylum coca*. Essa planta, cultivada em clima tropical e altitudes que variam entre 450 m e 1800 m acima do nível do mar, são encontradas na forma de arbustos ao leste dos Andes e acima da Bacia Amazônica (JOHANSON & FISCHMAN, 1989).

Para os Incas, a planta era sagrada, um presente do Deus Sol e seu uso reservado para cerimônias religiosas. As folhas de coca ainda são mascaradas pelos habitantes das partes mais elevadas da região andina, por promover sensação de bem-estar, reduzindo a fadiga e o apetite (CHASIN, 1996).

Com a chegada dos espanhóis no continente Americano, o uso da cocaína foi proibido pela igreja católica, que achava que ela seria um obstáculo para a difusão do cristianismo. No entanto a proibição durou pouco, pois os espanhóis constataram que os índios não conseguiam realizar o trabalho pesado com disposição por longos períodos sem o uso da coca (YONAMINE, 2000).

Os primeiros relatos europeus sobre a *Erythroxylum coca* são da autoria de Américo Vespúcio, publicados em 1507, descrevendo o hábito de mascar a coca com cinzas. O uso concomitante, no ato da mastigação, com cinzas ou bicarbonato de sódio, favorece a absorção da cocaína pela mucosa oral em pH alcalino. O estímulo provocado, quando mascarada, é semelhante ao causado pela ingestão de altas doses de cafeína, não sendo acompanhados de euforia (JOHANSON & FISCHMAN, 1989).

Em 1859, o químico alemão Albert Niemann conseguiu isolar o extrato de cocaína, representando o principal alcalóide encontrado na planta. Sua estrutura química foi isolada em 1898 e em 1902, Willstatt produziu a cocaína em laboratório sob a forma de cloridrato, obtendo um pó branco cristalino. (FERREIRA & MARTINI, 2001).

Inicialmente, a cocaína foi considerada um fármaco milagroso devido às suas propriedades farmacológicas. Freud contribuiu para a divulgação da nova droga, quando, em 1884, publicou um livro chamado "*Über coca*", no qual defendeu o uso terapêutico como estimulante, afrodisíaco, anestésico local, no tratamento da asma, desordens digestivas, exaustão nervosa, histeria, sífilis e mal estar relacionado a grandes altitudes. Após quatro anos, Freud, publicou nova obra mudando seu ponto de vista, pois após tratar alguns de seus amigos e pacientes com a cocaína observou o desenvolvimento da dependência (FERREIRA & MARTINI, 2001).

Em 1884, Karl Koller verificou que a cocaína possuía propriedades anestésicas, descobrindo que o olho humano torna-se insensível à dor quando utilizada. Apesar do sucesso no bloqueio da dor em cirurgias oculares, seu uso não ficou restrito à oftalmologia, surgindo problemas como o uso abusivo e a dependência (OBRIEN, 1996).

No Brasil, até o início do século XX quase não havia denúncias sobre abuso e dependência ou preocupações maiores com a cocaína. A substância era comercializada em farmácias, para alívio de laringites e tosse. Entretanto entre as décadas de 1910-1920, começa a haver grande preocupação com uso não médico da substância nas grandes cidades do país, principalmente São Paulo e Rio de Janeiro. Nas décadas seguintes há como que um esquecimento da mesma, dado a maconha merecer as atenções da imprensa (CARLINI *et al*, 1995).

A visão geral do uso de cocaína modificou-se durante os anos setenta e no início da década de oitenta, quando o Rio de Janeiro integrou-se na rota colombiana do tráfico de cocaína para os Estados Unidos e Europa. Inicialmente com a “rota amazônica” e recentemente com a “conexão nigeriana”, a cocaína passou a entrar em grandes quantidades e era internamente manuseada pela rede preexistente de crime organizado que controlava o jogo e outras atividades ilícitas (CARLINI *et al.*, 1995; FERREIRA FILHO *et al.*, 2003).

Atualmente a cocaína tornou-se uma droga de abuso, constituindo um problema cada vez maior para a sociedade.

Vários indicadores apontam que o consumo de cocaína vem aumentando, como exemplo o número de internações hospitalares por dependência, o consumo entre estudantes, entre meninos de rua, o número de laudos forenses positivos para posse de cocaína, a presença de cocaína em material cadavérico no IML de São Paulo, etc (CARLINI *et al*, 1995).

No primeiro levantamento brasileiro sobre internações motivadas por consumo de drogas, observou-se que apenas quatro casos eram pelo consumo de cocaína, enquanto neste mesmo ano 8462 internações foram motivadas por álcool (para uma população de mais de 70 milhões de

habitantes na época). Com o crescimento do consumo observado na última década, em 1992 houve 866 internações em hospital psiquiátrico por intoxicação aguda e dependência da droga. Pequenas variações ocorreram entre os anos de 1987 e 1993, indo de 3274 em 1990 a 3820 em 1993. Segundo Carlini *et al.* (1995), estes números poderiam ser no mínimo dobrados já que cerca de 40% dos hospitais forneceram os dados para pesquisa.

O uso de cocaína também se expandiu entre os estudantes. Quando se comparam os quatro levantamentos realizados pelo CEBRID (Centro Brasileiro de Informações Sobre Drogas Psicotrópicas) sobre o uso de drogas entre estudantes de 1º e 2º graus em 10 capitais brasileiras, em 1987, 1989, 1993 e 1997, verificou-se que o uso na vida (pelo menos uma vez na vida), o uso freqüente (seis ou mais vezes no mês) e o uso pesado (vinte ou mais vezes no mês) de cocaína mostraram crescimento significativo nas capitais estudadas. Através de estudos realizados pelo GREA (Grupo Interdisciplinar de Estudos de Álcool e Drogas), entre estudantes universitários, percebeu-se um aumento no consumo de cocaína entre os dois primeiros estudos (1991 e 1994) e os dois últimos (1996 e 1997) (QUEIROZ & ANDRADE, 1999).

Segundo dados do I Levantamento Domiciliar sobre o uso de Drogas Psicotrópicas no Brasil, a prevalência do uso na vida de cocaína, nas 107 maiores cidades do Brasil, foi de 2,3%, o que equivale a 1.076.000 pessoas. Essa porcentagem é relativamente próxima às encontradas no Chile (4,5%), na Espanha (3,2%), no Reino Unido (3,0%), na Holanda (2,6%), na Dinamarca (1,7%) e superior à observada na Colômbia (1,6%), na França (1,5%), na Grécia (1,3%), na Suécia (1,0%), na Bélgica (0,5%) e na Alemanha (0,2%) e bem inferior à constatada nos EUA, com 11,2% do total. (CARLINI *et al.*, 2001).

Quando analisados documentos produzidos a partir das análises toxicológicas no IML de São Paulo, de 1987 a 1993, pode ser observado constante aumento de resultados positivos para cocaína quer em material cadavérico, quer no material apreendido nas ruas de São Paulo e de outras cidades do interior paulista (CARLINI *et al*, 1995).

2.1.2 Toxicocinética

A intensidade e velocidade do aparecimento dos efeitos tóxicos estão relacionadas com a via de administração. Dentro do padrão de uso ilícito, a cocaína, sob a forma de cloridrato é administrada por diferentes vias. Pode ser aspirada, pela via intranasal, sendo absorvida pela mucosa nasal. A absorção é dificultada pela vasoconstrição local, que pode acarretar necrose e perfuração no septo nasal com uso crônico. O pico de concentração plasmática ocorre 30 minutos após a inalação, atingindo níveis de 150 a 200 ng/mL com a administração de 96 mg (JOHANSON & FISCHMAN, 1989). Injetada por via endovenosa induz efeito extremamente rápido, dentro de 1 a 2 minutos. Cone (1995) em estudo para estabelecimento de parâmetros farmacocinéticos, relatou que o pico de concentração máxima de cocaína é de 230 ng/mL após administração de uma dose de 25 mg de cloridrato de cocaína pela via endovenosa.

A base livre da cocaína é fumada em cachimbos, preparada através da alcalinização do cloridrato de cocaína, denominada pelos usuários como *crack*, por se apresentar em forma sólida, como pedras. A administração da cocaína pela via pulmonar produz respostas mais intensas se comparadas àquelas produzidas pela administração de uma dose equivalente pela via intravenosa ou via intranasal. Devido à extensa área pulmonar e à eficiente absorção respiratória, a rapidez para aparecimento dos efeitos e sua intensidade são maiores em relação a outras vias de administração. A média

das concentrações plasmáticas de pico foi de 227 ng/mL, após 2 minutos da administração de cocaína base pela via respiratória, encontradas em estudo com voluntários (CONE, 1995).

Ferri & Gossop (1999) relatam em estudo sobre vias de administração e padrões de uso da cocaína, um aumento dos usuários de *crack* a partir de 1991. Em contrapartida, houve uma diminuição do uso de cocaína pela via intravenosa (somente 3% dos usuários no período de estudo). As razões para essa mudança incluem fatores como baixo custo, disponibilidade, consciência dos riscos de transmissão de doenças pela via intravenosa e a possibilidade de diferentes efeitos produzidos por essa via (CHASIN, 1996).

A baixa velocidade de absorção em relação à via oral pode ser explicada pela ionização da cocaína em meio ácido do estômago, apresentando baixa biodisponibilidade quando administrada por essa via.

A cocaína apresenta distribuição rápida, o que dificulta a adoção de modelo mono ou bicompartimental para estudo (CHASIN & MÍDIO, 1997). O volume de distribuição da cocaína é de aproximadamente 2 L/Kg, apresenta 91% de ligação às proteínas plasmáticas e depuração em torno de 32 mL.min.⁻¹.Kg.⁻¹. (JEFFCOAT *et al.*, 1989). Cone (1995); em estudo experimental verificou que as meia-vidas plasmáticas para as vias respiratória, intranasal e intravenosa foram respectivamente de 272, 299 e 244 minutos.

O caráter lipofílico da cocaína faz que ela atravesse as barreiras biológicas. Após atravessar a barreira hematoencefálica, a cocaína atinge altas concentrações no Sistema Nervoso Central, sendo nos picos máximos de concentração, maiores que as concentrações sanguíneas. (JEFFCOAT *et al.*, 1989). Ocorre também a transferência da cocaína através da barreira placentária, podendo ocasionar sérios danos ao feto (CAMPOS, 2002). Após

administração intravenosa, a transferência da cocaína pela placenta é rápida, atingindo o feto em 30 segundos. (BURCHFIELD, TEBBETT & ANDERSON, 2001).

A biotransformação da cocaína ocorre através de um processo de hidrólise promovido por esterases presentes no plasma e no fígado. Os produtos de biotransformação originados e excretados pela urina são a benzoilecgonina (15-50%), o éster metilecgonina (15 –35%), a ecgonina (1-8%) e a norcocaína (2 –6%) (OSTERLOCH, 1993; YONAMINE, 2000). A norcocaína é o único produto de biotransformação da cocaína reconhecidamente ativo. (SILVA & ODO, 1999).

A concomitante ingestão de álcool e cocaína resulta na formação de um composto denominado cocaetileno (CHASIN, 1996). Também foi observada a formação de cocaetileno, quando o álcool foi administrado 30 minutos após a administração de cocaína pela via intranasal (PENNING, LECESSE & WOLFF, 2002). Esse composto pode ser utilizado como biomarcador para caracterizar o uso das duas substâncias. Kintz & Mangin (1995) relatam que o cocaetileno nunca foi detectado quando as concentrações de cocaína eram menores que 2 ng/mg em amostras de cabelo.

O éster metil anidroecgonina, produto resultante da pirólise foi detectado na urina de usuários de *crack*. Essa substância também pode ser um indicador do uso do *crack*, pois pode ser absorvido pelo usuário. (KINTZ *et al.*, 1995).

A meia vida biológica da cocaína é de 0,5 a 1,5 h. A excreção máxima de cocaína pela via renal ocorre após duas horas da absorção intranasal de 1,5 mg/Kg de cloridrato de cocaína. A benzoilecgonina é excretada no período de 4 a 8 horas, ocorrendo mais lentamente (O'BRIEN, 1996).

O período de detecção de benzoilecgonina urinária apresentou uma variação de 24 a 180 horas, em estudo realizado por Guimarães (1998) com usuários de cocaína através da imunofluorescência polarizada.

A urina ainda é a amostra biológica mais utilizada para detectar a presença de cocaína e seus produtos de biotransformação, principalmente a benzoilecgonina (SILVA, 1999). Atualmente outras matrizes biológicas têm sido estudadas para verificar o uso de cocaína, como saliva, suor, mecônio, unhas e cabelo. Diferentes informações são obtidas de acordo com a pesquisa de substâncias em alguns materiais biológicos (CAMPOS, 2002; TOLEDO, YONAMINE & SILVA, 2001; YONAMINE *et al.*, 2003).

Em amostras de cabelo encontra-se maior concentração de cocaína do que seus produtos de biotransformação (NAKAHARA, 1999). Segundo Kintz *et al.* (1995), em 30 a 50 % das amostras analisadas para identificação de cocaína, ela é detectada na ausência de benzoilecgonina. Normalmente em amostras de cabelo encontram-se concentrações de cocaína 3 a 6 vezes maiores do que de benzoilecgonina, e 10 a 50 vezes mais altas do que de éster metilecgonina.

Nos últimos anos, vários trabalhos foram publicados com a finalidade de elucidar o mecanismo de incorporação da cocaína no cabelo e garantir a qualidade das análises dessas substâncias nesse material biológico (NAKAHARA, 1999; SACHS & KINTZ, 1998).

2.1.3 Toxicodinâmica e Efeitos Tóxicos

A cocaína atua no sistema nervoso central, como agente simpatomimético de ação indireta, bloqueando a recaptura de catelocaminas, principalmente de dopamina. Entretanto, também bloqueia a recaptação de noradrenalina e serotonina (5-HT) produzindo alterações nestes sistemas neurotransmissores. O acúmulo desses neurotransmissores nos receptores pós-sinápticos, é responsável pelos efeitos de estimulação, euforia e bem-estar. A ativação das vias dopaminérgicas na zona de recompensa cerebral, parece estar envolvida com o mecanismo de euforia e do comportamento compulsivo de busca à droga (O'BRIEN,1996).

A cocaína é capaz de desenvolver tolerância aos efeitos comportamentais em usuários crônicos, e consiste na diminuição da euforia e efeitos fisiológicos, fazendo com que o usuário utilize doses maiores da substância (JOHANSON & FISCHMAN, 1989).

Os efeitos relacionados à síndrome de abstinência como depressão, fadiga, irritabilidade, perda do desejo sexual ou impotência, tremores, dores musculares, distúrbios da fome, alterações cardiovasculares e mudança nos padrões de sono, são decorrentes da subsequente depleção dessas monoaminas na pré-sinapse, por compensação do organismo devido ao efeito da cocaína. O aparecimento de efeitos desagradáveis faz o usuário buscar a droga cada vez mais, em doses maiores caracterizando a farmacodependência (YONAMINE, 2000).

Distúrbios psiquiátricos, incluindo-se ansiedade, depressão e psicose são comuns em usuários de cocaína que solicitam tratamento. Embora alguns destes distúrbios psiquiátricos existissem antes do uso desse estimulante, muitos se desenvolvem durante o uso abusivo da substância (O'BRIEN,1996).

As relações entre dependência de cocaína e transtornos psiquiátricos revelam-se complexas, já que o diagnóstico psiquiátrico co-mórbido do farmacodependente apresenta dificuldades especiais, muitas vezes pela sobreposição de alterações psicopatológicas promovidas pela intoxicação e abstinência da substância. No entanto, no aspecto epidemiológico, a prevalência de transtornos psiquiátricos em população dependente de cocaína em tratamento é significativamente maior do que na população geral. (LEITE, RAMADAN & ALVES, 1999)

Indivíduos dependentes de cocaína freqüentemente apresentam sintomas depressivos que muitas vezes têm intensidade e duração suficientes para a realização de diagnóstico de episódio depressivo. É comum a associação de ataques de pânico, sintomas fóbico-sociais e mesmo o quadro de ansiedade generalizada; transtornos alimentares e disfunções sexuais são comuns entre dependentes de cocaína. Um dos quadros clínicos mais graves induzidos pelo consumo de cocaína é o transtorno psicótico induzido, caracterizado por delírios e alucinações que se assemelham à esquizofrenia, tipo paranóide. Os transtornos mentais provocados pela toxicidade da cocaína normalmente melhoram em dias a semanas após a interrupção do consumo de cocaína (LEITE, SEGAL & CABRAL, 1999)

Um comportamento mal adaptado e envolvimento criminal foram associados com dependentes de cocaína do sexo masculino. O abuso de cocaína durante a adolescência pode resultar em problemas físicos e psicológicos, incluindo aumento de comportamento agressivo (LUTHAR *et al.*, 1993; PASSOS & CAMACHO, 1998)

Harrison *et al.* (2000), em estudo com modelos animais, observaram aumento do número de ataques e mordidas, quando tratados com baixas doses de cocaína em período correspondente à adolescência.

Um dos aspectos importantes no uso do *crack* é a dimensão dos problemas físicos associados. No trato respiratório, têm sido observados vários problemas como: tosse, expectoração enegrecida, dor peitoral, redução da função pulmonar, pneumotórax espontâneo e enfisema no mediastino. No aparelho cardiovascular, o aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial e o notável efeito vasoconstritor podem levar a uma parada cardíaca. Outros efeitos são necrose muscular, problemas neurológicos como convulsões e hemorragias cerebrais, e problemas psiquiátricos como paranóia, depressão severa e ataques do pânico (FERRI *et al.*, 1997).

A cocaína também tem uma potente ação anestésica local, devido ao bloqueio de impulsos nervosos e vasoconstrição local, secundária à inibição da recaptação local de noradrenalina. A toxicidade e seu potencial de abuso reduziram de forma acentuada os usos clínicos da cocaína, sendo substituída por anestésicos locais sintéticos (YONAMINE, 2000).

2.2. Aspectos da análise toxicológica em cabelo para verificar a exposição à cocaína

Os resultados da primeira análise de cabelo foram publicados por Hoppe em 1858, que determinou arsênico no cabelo de cadáveres exumados 11 anos após o sepultamento. Aproximadamente 100 anos depois, em 1954, Goldblum determinou anfetamina em pêlos de cobaias. Porém, foi a partir da publicação de Baumgartner, em 1979, onde relata a detecção de opiáceos em cabelo humano por radioimunoensaio, que houve maior interesse em estudar esse material biológico. (POZEBON, DRESSLER & CURTIUS, 1999; SACHS, 1997).

Atualmente, o cabelo tem sido reconhecido como a terceira amostra fundamental para as análises toxicológicas, em adição a urina e sangue. Durante a década de 90, muitos artigos foram publicados sobre o assunto, sempre com a finalidade de aprimorar as técnicas de separação e detecção dos analitos. Hoje em dia, concentrações de fármacos em níveis de pico-moles/mg podem ser detectadas em amostras de cabelo. A maior parte dos estudos sobre a análise de fármacos no cabelo se distribui sobre a detecção de cocaína, seguido pelos opiáceos e as anfetaminas. (NAKAHARA, 1999). Entretanto outras substâncias têm sido pesquisadas como benzodiazepínicos, barbitúricos, canabinóides, agentes de dopagem e nicotina (CIRIMELE *et al.* 2000; RIVIER, 2000; SACHS & DRESSLER, 2000; YEGLES, MARSON & WENNIG, 2000).

A maior vantagem da análise em cabelo sobre os outros materiais biológicos é o amplo período de detecção, pois dependendo do comprimento dos cabelos, é possível estimar um longo período do uso de drogas. Também é importante ressaltar outras características: a coleta da amostra é um processo de fácil execução, não invasivo e devido à sua estabilidade, não são necessárias condições especiais de transporte e armazenamento. Existe ainda a possibilidade de se obter uma segunda amostra, similar e correspondente à anteriormente coletada para a realização de uma posterior análise, se necessário (CAIRNS, KIPPENBERGER & GORDON, 1997).

O cabelo é um tecido complexo, anexo à pele, originado do folículo capilar que são pequenas organelas localizadas 3 a 4 cm abaixo da membrana epitelial. É constituído por três distintas estruturas capilares: a cutícula, o córtex e a medula. A cutícula é a camada externa composta por várias subcamadas separadas por um complexo de células (endocutícula, epicutícula e exocutícula). O córtex é o principal componente do cabelo, formado por um conjunto de células cilíndricas denominadas de matriz, local onde são encontradas a queratina e outras proteínas, como a melanina. A medula é a camada mais interna do folículo que em

alguns tipos de cabelo pode não estar presente, se este for muito fino (HARKEY,1993).

O cabelo é constituído de vários grupos de substâncias químicas, os quais possuem capacidade de ligação a pequenas moléculas. O pêlo é constituído quimicamente por: proteínas (65% a 95%); água (15% a 35%), lipídeos (1% a 9%) e minerais (0,255 a 0,95%). A presença de compostos nitrogenados como aminoácidos e amidas primárias também é relatada (CAIRNS, KIPPENBERGER & GORDON,1997; PÖTSCH, SKOPP & MOELLER,1997). Uma proteína de forma espiralada (α -queratina) é responsável pela sustentação do cabelo, a qual fica imersa na matriz que é composta por células protéicas ricas em tirosina e enxofre.(POZEBON, DRESSLER & CURTIUS,1999).

O ciclo de desenvolvimento do pêlo humano compreende três fases: anágena, catágena e telógena. A fase anágena é a de crescimento do cabelo, permanecendo de dois a três anos, sendo a média de crescimento 0,3 a 0,4 mm/dia. Nessa fase, a papila (situada na porção inicial da raiz capilar) do folículo está em íntimo contato com capilares sanguíneos, fornecendo nutrientes e outras substâncias exógenas, como traços de metais, drogas, fármacos, etc. (BOST,1993).

A segunda fase, chamada de catágena é transitória, entre o crescimento ativo e a fase de repouso. A raiz torna-se queratinizada e começa a se separar do bulbo ou papila, que começa a degenerar. Após esse estágio, o cabelo deixa de crescer, sendo essa a fase de repouso, conhecida como telógena podendo ter duração de dois a três meses. Nessa fase o cabelo cai, sendo empurrados por novo folículo que nasce no mesmo local. No couro cabeludo de um adulto, aproximadamente 15% dos fios de cabelo encontram-se na fase telógena e 85% na fase anágena (NAKAHARA,1999).

A duração das fases de crescimento pode influenciar no comprimento e espessura do cabelo. O crescimento dos fios de cabelo podem variar entre 0,7 a 3,6 cm/mês, em média 1 a 1,5 cm/mês (WENNIG, 2000). Entretanto, o crescimento do cabelo também é dependente da região anatômica, raça, sexo e idade (OFFIDANI, STRANO-ROSSI & CHIAROTTI, 1993; NAKAHARA, 1999).

Em relação ao mecanismo de incorporação de fármacos nos cabelos, vários modelos têm sido propostos. A difusão passiva e ou ativa da corrente sanguínea para os folículos durante o crescimento do pêlo é geralmente proposto (HENDERSON, 1993; PÖSTCH, SKOPP, MOELLER, 1997). Segundo Blank & Kidwell (1995), além da difusão passiva, as drogas e seus produtos de biotransformação podem atingir os fios de cabelo durante a sua formação através das secreções das glândulas apócrinas e sebáceas, e pela contaminação externa após sua formação.

Outros fatores que influenciam no transporte de fármacos através das membranas biológicas, devem também ser considerados: o tamanho e estrutura química da molécula, fluxo sanguíneo, gradiente de concentração, lipossolubilidade da substância, pKa do fármaco e pH do meio, ligação às proteínas plasmáticas entre outros (PÖSTCH, SKOPP, MOELLER, 1997; WENNIG, 2000).

Os possíveis sítios de ligação dos fármacos na estrutura capilar são as proteínas, os lipídeos e a melanina, sendo a última de maior relevância. As estruturas moleculares do fármaco, forças eletrostáticas e forças secundárias (Van der Waals) são responsáveis pela atração entre os grupamentos aromáticos da droga e o núcleo indol da melanina. Os opiáceos e a cocaína são compostos que apresentam em sua estrutura esses grupamentos funcionais (NAKAHARA, TAKAHASHI & KIKURA; 1995).

A melanina é o principal pigmento do cabelo, sintetizada em organelas especializadas chamadas de melanossomas, localizadas entre o bulbo capilar e os melanócitos. A cor dos cabelos é determinada pela quantidade, distribuição e tipos de pigmentos de melanina (HENDERSON, 1993; REID *et al.* 1996).

É importante ressaltar que em cabelos escuros encontra-se maior concentração de melanina quando comparados com cabelos claros ou brancos. Alguns estudos realizados *in vitro* (REID, O'CONNOR & CRAYTON, 1994), e com diferentes grupos étnicos (CONE, 1996; KELLY *et al.*, 2000; ROTHE *et al.*, 1997; SLAWSON, WILKINS & ROLLINS, 1998) demonstraram que alguns fármacos (cocaína, heroína, fenciclidina) e seus produtos de biotransformação são encontrados em maior concentração em cabelos pigmentados (escuros) do que em cabelos sem pigmentação (claros ou brancos). Segundo Henderson *et al.* (1998), pode-se evitar questões relacionadas ao preconceito, devido à raça e cor dos cabelos através da exclusão da melanina para a análise dos cabelos através de processos de digestão enzimática e centrifugação.

Kidwell, Lee & DeLauder (2000), relatam que além das características genéticas e a coloração dos cabelos, outros fatores podem influenciar na quantidade e retenção das drogas nos cabelos, como os tratamentos cosméticos, hábitos de higiene pessoal e a maneira ou via de administração da droga que podem gerar resíduos e contaminação através do meio ambiente.

Alguns procedimentos químicos, como descoloração, tingimentos, alisamentos e permanentes, utilizados para modificar a aparência dos cabelos, geralmente modificam a estrutura capilar, alterando a estrutura de proteínas e reduzindo os níveis de melanina (CIRIMELE, KINTZ & MANGIN, 1995; SKOPP, PÖSTCH & MOELLER, 1997). Os ingredientes desses produtos podem também reagir com moléculas de drogas presentes no cabelo, podendo degrada-las, causando alterações nos locais de deposição da droga ou em seus sítios de

ligação (DeLAUDER & KIDWELL, 2000; MIECZKOWSKI & NEWEL, 2000; SLAWSON, WILKINS & ROLLINS, 1998).

Yegles, Marson & Wennig (2000), em estudo realizado para verificar a influência de processo de descoloração dos cabelos, verificaram que ocorre uma diminuição da concentração das drogas nessa matriz biológica, mas não são totalmente eliminadas e que também dependem das características da substância. As reduções das concentrações de cocaína e benzoilecgonina (24,6% e 36,4% respectivamente) foram menores quando comparadas a outros fármacos e seu metabólitos, como a codeína (57,5%), 6-monoacetilmorfina (88,6%), morfina (67,4%), diazepam (39,7%), nordazepam (67,7%) e 7 aminoflunitrazepam (61,8%).

A possibilidade de contaminação externa também é um fator preocupante para os toxicologistas, em relação à dificuldade em distinguir a presença da droga no cabelo como resultado da sua administração (HUESTIS & CONE, 1998). Estudos indicam que a cocaína é adsorvida aos fios de cabelo quando é fumada na forma de base livre (*crack*) (KOREN *et al.* 1992; WANG & CONE, 1995). Procedimentos de lavagem e descontaminação são propostos com a finalidade de eliminar os possíveis interferentes da análise de drogas em cabelo.

Os mecanismos de incorporação de fármacos ao cabelo ainda não são totalmente esclarecidos, as diferenças no crescimento dos pêlos dependendo da região anatômica, idade, sexo e raça, e a contaminação ambiental dificultam a interpretação dos resultados quando encontradas concentrações do fármaco e ou seu produtos de biotransformação (WENNIG, 2000). A *Society of Hair Testing* (1997) preconiza que alguns parâmetros devem ser seguidos em relação à análise em cabelo.

Os cabelos devem ser coletados na região do vértice posterior, situada na região distal da cabeça, e cortados o mais próximo possível do couro cabeludo, obtendo-se uma mecha de aproximadamente 1-2 mm de diâmetro. A amostra

deve ser coletada em quantidade suficiente para confirmação da análise, se necessário (100 a 200 mg). A extremidade mais próxima à raiz deve ser identificada (TOLEDO, 1999).

Na região do vértice posterior, o crescimento capilar é mais uniforme quando comparada a outras regiões da cabeça e grande parte dos folículos se encontra na fase anágena (aproximadamente 85%) (HARKEY, 1993).

Amostras de outras regiões anatômicas, como pêlos púbicos, axilares e da face (barba) têm sido propostos para análise de droga, entretanto as diferenças biológicas devem ser consideradas na interpretação dos resultados. O lento crescimento dos pêlos púbicos pode influenciar nas concentrações encontradas. Offidani, Strano-Rossi & Chiarotti (1993) relatam ter encontrado maiores concentrações de fármacos em pêlos púbicos do que em pêlos axilares e em cabelos. A contaminação dos pêlos púbicos pela urina, e dos pêlos axilares pelo suor são fatores limitantes para coleta de amostras nessas regiões (HUESTIS & CONE, 1998).

Todas as amostras devem ser submetidas ao processo de lavagem e descontaminação. Geralmente nesse procedimento são utilizados solventes orgânicos. Em um trabalho de revisão da literatura, Nakahara (1999) verificou os agentes de descontaminação mais citados, separando-os em três categorias: etanol ou metanol, dodecilsulfato de sódio e outros detergentes e diclorometano.

A *Society of Hair Testing* (1997) recomenda quatro critérios para excluir a possibilidade de contaminação externa:

- A identificação de produtos de biotransformação. Para análise de cocaína é recomendada a identificação de benzoilecgonina e cocaetileno;
- O uso da relação entre os produtos de biotransformação e a droga de origem. A relação estabelecida entre benzoilecgonina e cocaína é $>0,05$;

- Avaliação dos valores das análises realizadas nos resíduos de lavagem, se necessário;
- Estabelecimento de valores limites.

Os procedimentos de extração dos analitos presentes em cabelo são realizados através da digestão com soluções alcalinas ou ácidas, de tratamento enzimático ou diretamente com solventes orgânicos (CHIAROTTI, 1993).

Os métodos que utilizam a extração através da digestão alcalina, com hidróxido de sódio (NaOH) são aplicáveis para análise de compostos alcalinos estáveis como a morfina, anfetaminas e canabinóides, e não devem ser utilizados para análise de cocaína, heroína, 6 –monoacetilmorfina e outros compostos que possuem grupamentos éster em sua estrutura química (NAKAHARA, 1999).

O tratamento enzimático consiste na extração dos analitos através de um processo de hidrólise com β - glicuronidase, proteinase K, proteinase E, ocorrendo destruição da estrutura capilar. Podem ser utilizados para extração substâncias instáveis, como a cocaína e heroína, no entanto o uso de enzimas aumenta o custo da análise (ASSELBORN, YEGLES, WENNIG, 1997; OFFIDANI, STRANO-ROSSI & CHIAROTTI, 1993).

O método de extração mais descrito na literatura é a digestão em meio ácido. Após a extração com ácido clorídrico ou ácido sulfúrico, as soluções são neutralizadas e submetidas à extração líquido-líquido ou em fase sólida (BOURLAND *et al.*, 2000; GIROD & STAUB, 2000; PICHINI *et al.*, 1997, SACHS & KINTZ, 1998).

A extração direta com solventes, principalmente metanol, também é bastante efetiva, principalmente para análise de cocaína. (CHIAROTTI, 1993, SKENDER *et al.*, 2002) Eser *et al.* (1997), verificaram maior recuperação de opiáceos, cocaína e benzoilecgonina, quando extraídos do cabelo com metanol e

soluções aquosas. Cirimele, Kintz & Mangin (1996) relatam menor tempo de extração utilizando metanol quando comparados ao uso de outras substâncias, além de um menor custo. No mesmo estudo, verificaram resultados similares com baixas concentrações das drogas, quando submetidas ao tratamento enzimático, em meio ácido ou extração direta com metanol.

A microextração em fase sólida (SPME), é um método relativamente recente, criado por Arthur e Pawliszyn em 1990, utilizado para extração de compostos orgânicos voláteis contaminantes da água. Entretanto, desde 1995, a SPME tem sido empregada para a extração de fármacos presentes em matrizes biológicas, como sangue, plasma, urina, ar exalado, saliva e cabelo nas análises toxicológicas (JUNTING, PENG & SUZUKI, 1998; SNOW, 2000; YONAMINE *et al.* 2003).

As principais vantagens da SPME em relação aos métodos de extração convencionais são: alta sensibilidade, não utiliza solvente orgânico, o uso de pequena quantidade de amostra, simplicidade e rapidez (LOPES, VALENTE & AUGUSTO, 2002; SNOW, 2000).

Nesse procedimento é empregada uma fibra ótica, de sílica fundida, recoberta com um filme fino de um polímero (polidimetisiloxano, poliacrilato ou carbowax) ou de um adsorvente sólido (carvão ativo microparticulado). Essa fibra ótica, que é uma fase extratora, é acondicionada dentro da agulha de uma microseringa, para a extração dos analitos. A extração pode ser feita de duas maneiras: mergulhando a fibra diretamente na solução da amostra, através de agitação por no mínimo 15 minutos, ou através da técnica de *headspace*, na qual a amostra é aquecida e os componentes voláteis são adsorvidos na fibra. Após a extração, os analitos presentes na fibra são dessorvidos termicamente pela sua introdução no injetor aquecido de um cromatógrafo (JUNTING, PENG & SUZUKI, 1998; QUEIROZ, COLLINS & JARDIM, 2001).

A direta extração através da SPME tem sido utilizada somente para compostos não voláteis, como a cocaína. Kumazawa *et al.* (1995) analisou cocaína em amostras de urina utilizando direta imersão de SPME com uma fibra de polidimetilsiloxiano, estabelecendo limite de detecção de 12 ng/mL, e linearidade de 60 a 500 ng/mL.

O uso da SPME para análise em fármacos presentes em amostras de cabelo é relatado por Sporket & Pragst (2000), que utilizando a técnica de *headspace*, detectaram substâncias de baixa volatilidade, como nicotina, anfetaminas e derivados, metadona, antidepressivos tricíclicos e outros fármacos de caráter básico. Pragst *et al.* (2000), através da SPME, encontraram presentes nos cabelos substâncias que podem ser utilizadas como indicadores do consumo de álcool (etilpalmitato, etilestearato e etiloleato). Outros pesquisadores também relatam a detecção de cocaína, metadona e canabinóides em amostras de cabelo através da SPME (STRANO-ROSSI & CHIAROTTI, 1999). Os limites de detecção entre 0,1 e 0,2 ng/mg foram determinados para canabinol, canabidiol e Δ -9-tetrahidrocanabinol. Para cocaína, cocaetileno e metadona os limites de detecção não foram relatados (LORD & PAWLINSZYN, 2000; QUINTELA *et al.* 2000).

Para a detecção dos analitos, quando analisadas amostras de cabelo são empregadas técnicas imunológicas e cromatográficas. Radioimunoensaio (RIA), imunofluorescência polarizada (FPIA) e Elisa são as técnicas imunológicas, empregadas como técnica de triagem. Para confirmação dos resultados é necessária a utilização de técnicas mais sensíveis. Segundo Nakahara (1999), em análise toxicológica em cabelo, a cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massa (CG/MS) é superior a outras técnicas analíticas em termos de sensibilidade, especificidade e seletividade.

O uso de outras técnicas é descrito na literatura como a cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC–UV; HPLC-MS), a eletroforese capilar (EC), entre

outras (FRITCH, GROCE & RIEDERS, 1992; MAURER, 1998; MOELLER, 1992; TAGLIARO *et al.*, 1994; TAGLIARO *et al.*, 1995).

Nesse trabalho, buscamos padronizar um método de extração para cocaína e produtos de biotransformação (cocaína e cocaetileno) em amostras de cabelo, através da SPME e posterior identificação através da cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massa (CG/MS) com a finalidade de obter resultados mais fidedignos a análise de amostras de cabelo provenientes de indivíduos vítimas de morte violenta.

2.3 Aplicação da análise toxicológica em cabelo com finalidade forense

O uso do cabelo, como amostra biológica para verificar o uso de drogas tem sido relatada em diversas áreas científicas, devido a grande vantagem que apresenta em relação a outros espécimes biológicos, o amplo período de detecção dos analitos.

A presença de cocaína e metabólitos em cabelos de múmias peruanas é relatada por Springfield *et al.* (1993). Em estudo similar realizado por Báez *et al.* (2000), amostras de cabelo encontradas em sítios arqueológicos no norte do Chile foram analisadas para cocaína, opiáceos e canabinóides. Apesar dos resultados negativos encontrados, os autores concluíram que a verificação do uso de drogas em amostras antigas de cabelo é possível.

Selavka & Rieders (1995), em estudo de revisão, relatam as possíveis aplicações da análise de fármacos em cabelo, dividindo-as em três áreas: na investigação civil, na investigação criminal e em estudos farmacológicos relacionados a toxicocinética e toxicodinâmica.

Em relação à investigação civil, diversas questões acerca das relações pessoais e/ou envolvimento de corporações devem ser consideradas. As autoridades legais devem ter conhecimento e estar de acordo com o exame a ser realizado e sua importância para a justiça. As investigações de âmbito civil, nas quais a análise do uso de drogas através do cabelo possa ser utilizada como finalidade de prova constitui:

- Programas para verificar o uso de drogas no ambiente de trabalho. Nesse caso, a urina é amostra biológica de preferência (SILVA, 1999), mas a análise de cabelo pode ser empregada em testes pré-admissionais, já que o tempo de detecção do analito no cabelo é maior do que na urina. Também se pode requisitar essa análise em casos de acidente de trabalho;
- Em processos de separação judicial quando uma das partes acusa o cônjuge do uso de drogas. O acusado pode deixar de fazer uso da substância, semanas antes da coleta da amostra, não sendo possível sua detecção na urina;
- Em processos de custódia de crianças, para verificar o uso de drogas pelos pais, freqüentemente requisitados pela família ou uma das partes. Lewis *et al.* (1997), analisaram amostras de cabelo de crianças cujos pais eram usuários de crack, para determinar a exposição a drogas de abuso e garantir aos Serviços de Proteção à Criança maior credibilidade, permitindo a remoção dessas crianças de um ambiente de risco. Em *Blackhawk County, Iowa, USA*, esse programa foi implantado, em 1994, e desde então crianças submetidas à análise apresentaram resultados positivos para cocaína e anfetaminas. Klein, Karaskov & Koren (2000) também relatam em seu trabalho alguns casos, em que utilizou a análise de cabelo com essa finalidade;
- Para verificação do uso de drogas durante a gestação. A análise do cabelo pode ser realizada no recém-nascido, caracterizando ou não o uso de drogas pela mãe. A análise dos segmentos do cabelo da mãe pode ser complementar para verificar o uso de drogas no período gestacional (KATIKANENI, SALLE & HULSEY, 2002; KLEIN, KARASKOV & KOREN

2000; KOREN, KLEIN & McMARTIN, 1998; SAVITZ *et al.* 2002; URSITTI, KLEIN & KOREN, 1997).

Outras aplicações também são indicadas por alguns estudiosos, tais como em programas para a obtenção da licença de motorista (TAGLIARO *et al.*, 2000). Desde 1985 análises de drogas no cabelo são requeridas rotineiramente pelo *Committees for Driving Licenses (CDL) ao Ca'Granda Niguarda Hospital*, em Milão, Itália (CASSANI *et al.*, 1997). De acordo com a legislação italiana, o uso habitual de drogas afeta o desempenho do motorista e está inserido entre as condições físicas e psicológicas que desqualifica o indivíduo para a obtenção da licença de motorista ou sua anulação. Indivíduos com atual ou suspeito histórico de uso de drogas são requisitados a passar por testes psicológicos e laboratoriais para apurar a abstinência do uso de drogas. No caso de uso de drogas no passado, que pode ser verificado através da análise de cabelo, a licença pode ser emitida e/ou confirmada, usualmente por um período limitado (6 a 12 meses), desde que o risco de recaída do uso de drogas seja mínimo (MONTAGNA *et al.*, 2000).

Em 1999, a *Society of Hair Testing*, estabeleceu um consenso para a aplicação da análise em cabelo para a detecção de agentes de dopagem. Segundo os especialistas a análise em cabelo pode contribuir essencialmente para a resolução de alguns casos em adição aos resultados obtidos em amostras de urina. Desde então diversos trabalhos têm sido publicados sobre o assunto (RIVIER, 2000; THIEME *et al.* 2000).

Pesquisas para verificar a confiabilidade do relato sobre uso de drogas também têm sido realizadas através da análise em cabelo (KIDWELL, BLANCO & SMITH, 1997; MIECZKOWSKI, MUMM & CONNICK, 1997; PÉPIN & GAILLARD, 1997). Welp *et al.* (2003) em um estudo compararam o relato sobre a quantidade de drogas utilizadas (cocaína, heroína, metadona e anfetaminas) com as concentrações das mesmas e seus metabólitos encontrados nos cabelos de um

grupo de usuários em Amsterdam, Holanda. Cólón, Robles & Shai (2002), utilizaram a análise em cabelo para verificar a confiabilidade do relato sobre uso de cocaína e heroína em pesquisa epidemiológica sobre uso de drogas realizada em Porto Rico.

Na investigação criminal *postmortem*, a análise em cabelo tem grande utilidade para verificar o uso de drogas. O histórico do uso de drogas pode auxiliar de modo significativo no diagnóstico médico-legal, visando o esclarecimento da causa, maneira e circunstâncias acerca dos eventos da morte.

A análise em cabelo é realizada pelo *Federal Bureau Investigation* (FBI) quando existem informações que sugerem o uso de drogas e os resultados podem retirar a suspeita ou associar a pessoa com atividade criminal. Em 1997, 100 amostras de cabelo foram coletadas ao acaso de indivíduos submetidos a exame de necropsia e analisadas pelo FBI. Do total, 65% das amostras foram positivas para cocaína ou opiáceos. (MILLER, DONELLY & MARTZ, 1997).

Clauwaert *et al.* (2000), analisaram segmentos de cabelo para a investigação de casos de morte por *overdose* de cocaína. Em seis dos oito casos analisados, todos os segmentos foram positivos sugerindo o uso regular de cocaína. Em alguns casos, a análise de segmentos de cabelo comprova ser um importante instrumento na distinção da morte causada por uma única dose (*overdose*) ou por conseqüências do uso crônico, juntamente com os exames *postmortem*.

Moeller (1996), em uma comparação dos resultados das análises de cabelo de 66 indivíduos mortos, com relato sobre o uso de drogas, mostrou que a maioria dos indivíduos eram usuários de múltiplas drogas. O consumo de heroína foi verificado em 76% dos casos, seguido por cocaína (73%), codeína (61%), diidrocodeína (56%), anfetaminas (29%) e *cannabis* (26%).

Nas últimas duas décadas, houve grande desenvolvimento para garantir alta precisão em análises toxicológicas realizadas em urina, para verificar o uso de drogas. Avanços também foram feitos em relação à utilização de matrizes alternativas como o cabelo, saliva e suor, devido às distintas vantagens que apresentam sobre a análise de urina (CONE, 2001). Kintz (1996) em estudo comparativo entre análises de urina, suor e cabelo de usuários, concluiu que as duas últimas amostras biológicas podem ser adjuntas à análise de urina.

Ursitti *et al.* (2001), demonstraram que as análises em urina podem falhar devido ao tempo de meia vida de eliminação da cocaína ser muito curto. Foram analisadas 38 amostras de cabelo de indivíduos que admitiram o uso de cocaína e que apresentaram resultados negativos nas análises de urina. Em 97% das amostras, os resultados foram positivos para cocaína, o que demonstra a alta sensibilidade da análise em cabelo para verificar o uso passado da substância.

Devido à contínua difusão global do tráfico e uso de drogas ilícitas, o uso de matrizes alternativas, como o cabelo, para a detecção do uso de drogas deveria ter maior importância em todos os países.

Devido à preocupação em garantir resultados fidedignos em relação aos testes realizados em amostras de cabelo, principalmente com finalidade forense, muitos trabalhos têm sido publicados propondo o estabelecimento de valores de referência (KINTZ & MANGIN, 1995, WELCH *et al.*, 1995), o desenvolvimento de amostras certificadas e a realização de programas de proficiência interlaboratoriais organizados por algumas sociedades, como a *French Society of Analytical Toxicology* e a *Society of Hair Testing*. (DEVEAUX *et al.*, 2000; JURADO & SACHS, 2003).

Cone (2001) forneceu uma visão global sobre os padrões do tráfico e uso de drogas, bem como resultados de uma pesquisa sobre estatutos legais em 20 países que realizam testes em matrizes alternativas. Sugeriu que cada país

elabore um guia para o uso de matrizes alternativas, já que o uso das mesmas tende a evoluir e se tornará comum em muitas circunstâncias, como o cabelo que tem sido freqüentemente utilizado em programas para verificar o uso de drogas no ambiente de trabalho, em investigações civis e criminais.

A proposta desse trabalho é verificar o uso de cocaína por indivíduos vítimas de morte violenta, na região de Bragança Paulista, através da análise de urina e cabelo.

3. OBJETIVO E PLANO DE TRABALHO

O objetivo desse trabalho foi verificar o uso de cocaína por indivíduos vítimas de mortes violentas ocorridas na região de Bragança Paulista.

Com essa finalidade, foi estabelecido o seguinte plano de trabalho:

- Obtenção das amostras de cabelo e urina de indivíduos vítimas de morte violenta, submetidos à necropsia no Instituto Médico Legal de Bragança Paulista.
- Realização de análises toxicológicas nas amostras coletadas dos indivíduos vítimas de morte violenta, para verificar a exposição à cocaína.
- Estabelecimento do perfil sociodemográfico da população estudada através de informações obtidas dos laudos médico-legais e relatórios estatísticos mensais fornecidos pelo Instituto Médico-legal de Bragança Paulista.
- Análise qualitativa dos resultados obtidos nas análises toxicológicas e dos respectivos perfis sociodemográficos das vítimas de morte violenta.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. Material

4.1.1 Equipamentos e Acessórios

- Dispositivo para microextração em fase sólida contendo fibra revestida por polidimetilsiloxano (100 μm) (Supelco, Bellefonte, PA, USA)
- Cromatógrafo em fase gasosa modelo 6890 acoplado a espectrômetro seletivo de massa modelo 5972 (Hewlett Packard, Little Falls, DF, USA) equipado com coluna capilar de sílica fundida (HP5MS) com as seguintes dimensões: 30m x 0,25mm x 0,25 μm .
- Gases especiais para cromatografia em fase gasosa: nitrogênio, hidrogênio e hélio (*Air Products*).
- Equipamento de ensaio ETS plus (Dade Behring)
- Bloco de Aquecimento com sistema de evaporação (*Pierce*).
- Estufa (ÉTICA)
- Ultrassom (Thornton UNIQUE)

4.1.2. Soluções-padrão

- Soluções-padrão de cocaína, cocaetilenó, benzoilecgonina, cocaína-D3, cocaetilenó-D3, benzoilecgonina-D3 foram obtidas da *Radian International*.
- Soluções-padrão de cocaína, cocaína-D3 e cocaetilenó foram obtidas na concentração de 1 mg/mL em acetonitrila; benzoilecgonina e benzoilecgonina-D3 na concentração de 1mg/mL em metanol e cocaetilenó-D3 na concentração de 100 mg/mL em acetonitrila.

A partir dessas soluções, foram preparadas soluções de trabalho nas concentrações 100 µg/mL, 10 µg/mL e 1µg/mL

4.1.3. Reagentes

- Metanol, acetonitrila, piridina, carbonato de potássio e bicarbonato de sódio anidro foram de grau p.a. (*Merck*, Darmstadt, Germany)
- Butilcloroformato (*Aldrich*, Milwaukee, WI, USA)
- Fita de pH (*Merck* Darmstadt, Germany)
- Reagentes para enzimaímunoensaio para análise de benzoilecgonina em urina: Reativo A de anticorpo e substrato; reativo B enzimático e tampão concentrado Emit[®]—(*Dade Behring*).
- Benzoilecgonina calibradores para enzimaímunoensaio: Calibrador nível 0 Emit[®] (negativo) e calibrador nível 1 Emit[®] (300 ng/mL) —(*Dade Behring*)

4.1.4. Amostras

4.1.4.1. Amostras de cabelo utilizadas como referência negativa

Foram utilizadas amostras de cabelo com diferentes texturas (lisos, crespos, encaracolados) e colorações (loiro, preto, castanho, branco) coletadas de indivíduos, não usuários de cocaína, para a confecção de uma amostra de referência negativa. Os cabelos foram segmentados e homogeneizados para a formação de um “pool” de amostras (referência negativa)

4.1.4.2. Amostras de cabelo e urina de indivíduos vítimas de morte violenta

As amostras de cabelo (n=42) e urina (n=13) foram coletadas de maneira aleatória, de cadáveres, vítimas de morte violenta (homicídio, suicídio e acidentes) no Instituto Médico-Legal de Bragança Paulista, no período de fevereiro a junho de 2002.

A coleta das amostras foi autorizada pelo médico legista chefe do IML de Bragança Paulista, Dr Luiz Sakabe, em 28 de fevereiro de 2001, e o projeto de pesquisa aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade São Francisco em 23 de maio de 2001.

4.2. Método

4.2.1. Padronização do método para análise de cocaína, benzoilecgonina e cocaetileno em amostras de cabelo

4.2.1.1. Coleta e preparação das amostras

O procedimento de coleta e preparação da amostra foi baseado no método descrito por Toledo (1999).

As amostras de cabelo foram coletadas da região do vértice posterior da cabeça, cortadas próximas ao couro cabeludo, obtendo-se uma mecha de aproximadamente 1-2 mm de espessura. A extremidade do cabelo situada próxima ao couro cabeludo foi identificada com uma fita adesiva e acondicionada em sacos plásticos, lacrados, identificados com o número do laudo médico-legal e a data da coleta.

A partir da extremidade identificada, os fios de cabelo foram cortados em segmentos de 1,5 a 3,0 cm em seu comprimento, posteriormente fragmentados da menor maneira possível com o auxílio de uma tesoura.

Alíquotas das amostras foram pesadas (50 mg), transferidas para um tubo de ensaio (10 mL) e submetidas ao processo de descontaminação com diclorometano (2 mL) por 15 min a 37°C. Após o processo de descontaminação, 50 ng dos padrões internos deuterados (cocaine-D3, benzoilecgonina-D3 e cocaetileno-D3) foram adicionados às amostras.

4.2.1.2. Digestão e extração

Foram adicionados 2 ml de metanol aos tubos de vidro contendo as amostras. Os tubos foram tampados e mantidos em estufa a 50° por 18 horas para a extração da cocaína e metabólitos da matriz. Após esse período o metanol foi transferido com pipeta Pasteur para um frasco de vidro (4 mL) previamente silanizado, e evaporado a 50° sob fluxo de nitrogênio. O resíduo obtido foi derivatizado com 98 µL de acetonitrila, 2 µL de piridina e 2 µL de butilcloroformato, sob agitação por 6 min em ultrasom. Após esse período, 2 ml de água deionizada e 30 mg de tampão sólido (NaHCO₃: K₂CO₃, 2:1) foi adicionado diretamente na solução de derivação ajustando o pH entre 9-10.

As substâncias foram extraídas por microextração em fase sólida (SPME) submergindo a fibra de polidimetilsiloxano na solução por 20 min sob agitação magnética. Após o tempo de extração o dispositivo contendo a fibra foi transferido para o injetor do CG/MS por 20 min.

4. 2.1.3. Condições Cromatográficas

O estabelecimento das condições cromatográficas para a identificação de cocaína, benzoilecgonina e cocaetileno foram modificadas do método descrito por Yonamine *et. al.* (2003).

As condições cromatográficas para identificação dos analitos foram: temperatura do injetor 250°C; a temperatura do forno foi mantida a 150°C por 1 min; programada para 10°C/min até 250°C, com aquecimento de 250°C por 9 min. O modo de operação do espectrômetro de massa foi por ionização por impacto de elétrons (70eV), SIM (*selected ion monitoring*). Os seguintes íons foram escolhidos para análise no modo SIM (íons quantificados sublinhados): cocaína: 182, 272, 303; cocaína-D₃: 185, 306;

benzoilecgonina: 224, 272, 345; benzoilecgonina-D3: 227 348;
cocaetileno: 196, 272, 317; cocaetileno-D3: 199 320.

FIGURA 1. Marcha Analítica do método utilizado para identificação de cocaína, benzoilecgonina e cocaetileno em amostras de cabelo.

4.2.2 Validação do método para análise de cocaína, benzoileconina e cocaetileno em amostras de cabelo

A validação do método foi realizada para estabelecer parâmetros de recuperação, linearidade, precisão intra e interensaio, limites de detecção e quantificação.

4.2.2.1. Recuperação

Os estudos de recuperação para cocaína, benzoilecgonina e cocaetileno foram realizados considerando a possível perda dos analitos por decomposição (hidrólise) após o procedimento de extração da matriz. Dois grupos de amostras de diferentes concentrações foram analisadas. Um deles (grupo A) consistiu na análise de três concentrações diferentes para todas as substâncias (1,15, 30 ng/mg), adicionadas antes do processo de digestão e extração em alíquotas de 50 mg da amostra de referência negativa, posteriormente submetidas ao método descrito no 4.1.2.2 em seis replicatas para cada concentração. O outro grupo de amostras (grupo B), também foi realizado em seis replicatas para cada concentração (1, 15, 30 ng/mg). Entretanto as soluções padrão foram adicionadas às amostras antes do processo de microextração em fase sólida. A recuperação absoluta foi avaliada por comparação da média dos resultados obtidos na análise do grupo A e dos resultados do grupo B.

4.2.2.2. Linearidade

O estudo de linearidade foi estimado pela análise das amostras de cabelo em triplicata submetidos ao método nas seguintes concentrações para análise de todas as substâncias (0,1; 5,0; 10; 20; 40; 50 ng/mg)

4.2.2.3 Precisões intra e interensaio

As precisões intra e interensaio foram definidas através do desvio padrão relativo e o coeficiente de variação (CV). Foram determinadas através da análise de amostras de cabelo nas concentrações de 1, 15 e 30 ng/mg para todas as substâncias analisadas em três dias diferentes. As análises foram realizadas em seis replicatas para cada concentração.

4.2.2.4 Limite de detecção (LOD) e limite de quantificação (LOQ)

Os limites de quantificação e detecção foram determinados por um método empírico que consiste na análise de uma série de amostras de cabelo contendo concentrações decrescentes do analito (AMBRUSTER, TILLMAN & HUBSS, 1994). O limite de detecção foi estabelecido como a concentração que apresentou coeficiente de variação menor que 20% e o limite de quantificação, a menor concentração que apresentou um CV menor que 10%. O LOD e o LOQ deveriam ainda satisfazer um critério pré-determinado de aceitação para qualificação (tempo de retenção dentro de 1% comparado com padrões e a relação entre os íons dentro de 20%) (PEAT & DAVIS, 1998)

4.2.3. Análise das amostras de cabelo e urina de indivíduos vítimas de morte violenta.

4.2.3.1. Análise de cabelo

As amostras de cabelo de indivíduos vítimas de morte violenta foram submetidas ao método descrito em 4.2.1. O procedimento de coleta e preparo das amostras foi realizado de acordo com Toledo *et. al.* (2001). As condições cromatográficas foram modificadas, baseando-se no método descrito por Yonamine *et al.* (2003)

4.2.3.2. Análise de urina

As amostras de urina de indivíduos vítimas de morte violenta foram coletadas da bexiga do cadáver com o auxílio de seringa e agulha, acondicionadas em frascos de polietileno e identificadas com o número do laudo médico-legal e a data da coleta. As amostras foram conservadas em congelador (-20°C) até o momento da análise.

Com a finalidade de detectar a presença de benzoilecgonina nas amostras de urina, foi utilizado um teste de triagem, o enzimaímunoensaio (ETS plus DADE Behring). Após descongelamento, 200 µL das amostras foram submetidos à análise.

4.2.4. Coleta de informações sobre perfil sociodemográfico dos indivíduos vítimas de morte violenta

Através dos relatórios estatísticos mensais fornecidos pelo Instituto Médico Legal de Bragança Paulista foi possível coletar dados sobre o número total de mortes violentas ocorridas na região durante o ano de 2002, bem como o número de mortes mensal e a natureza da perícia.

O Instituto Médico Legal de Bragança Paulista presta serviços a 16 cidades da região: Águas de Lindóia, Amparo, Atibaia, Bom Jesus dos Perdões, Bragança Paulista, Joanópolis, Monte Alegre do Sul, Lindóia, Nazaré Paulista, Pedra Bela, Pinhalzinho, Piracaia, Serra Negra, Socorro, Tuiti e Vargem.

Na análise dos laudos médico-legais dos indivíduos vítimas de morte violenta dos quais foram coletadas amostras de urina e cabelo, foram utilizados os padrões adotados pelo IML, obtendo-se as seguintes informações: data, sexo, idade, cor, estado civil, profissão, local de ocorrência, natureza jurídica e *causa mortis*.

As informações sobre o perfil dos indivíduos vítimas de morte violenta foram correlacionadas com os resultados obtidos nas análises de cocaína, benzoilecgonina e cocaetileno em cabelo e benzoilecgonina em amostras de urina e cabelo.

5. RESULTADOS

5.1. Padronização do método para análise de cocaína, benzoilecgonina e cocaetileno em amostras de cabelo

O método descrito em 4.2.1. foi padronizado para identificação de cocaína, benzoilecgonina e cocaetileno em amostras de cabelo.

Em relação à coleta das amostras de cabelo, o procedimento é simples, e a quantidade coletada (50 mg) foi suficiente para a realização das análises toxicológicas.

A utilização do metanol e temperatura de 50^oC durante 18 horas, possibilitou a extração da cocaína e seus metabólitos presentes na estrutura capilar. A solução de derivação utilizada para benzoilecgonina (descrita em 4.2.1.2), possibilitou a formação do composto butil benzoilecgonina. Após a extração através da SPME, e a injeção da fibra no CG/MS, nas condições cromatográficas estabelecidas (descritas em 4.2.1.3) foi possível identificar cocaína, cocaetileno e benzoilecgonina.

5.2. Validação do método para análise de cocaína, benzoilecgonina e cocaetileno em amostras de cabelo

5.2.1. Recuperação

Os parâmetros obtidos no estudo de recuperação descritos em 4.2.2.1 são demonstrados na Tabela 1

TABELA 1: Resultados obtidos no estudo de recuperação para determinação de cocaína, benzoilecgonina e cocaetileno em amostras de cabelo através da extração por SPME.

<i>Concentração (ng/mg)</i>	<i>Recuperação (%)</i>		
	<i>Cocaína</i>	<i>Benzoilecgonina</i>	<i>Cocaetileno</i>
1	74.6	90.8	88.1
15	108.1	101.0	104.5
30	98.4	94.4	98.0

5.2.2. Linearidade

A curva de calibração apresentou-se linear na faixa estabelecida (0,1 –50 ng/mg). As equações da regressão linear e coeficientes de correlação foram: cocaína: $Y = 1.503X - 2.914$, $r^2 = 0.989$; benzoilecgonina: $Y = 0.945X + 0.638$, $r^2 = 0.991$ e cocaetileno: $Y = 1.153X - 1.848$, $r^2 = 0.988$, onde Y e X representam respectivamente a relação entre área relativa do pico (composto/ padrão interno) e a concentração da calibração correspondente. Os gráficos referentes às curvas de calibração de cada substância são demonstrados a seguir:

FIGURA 2: Representação gráfica das curvas de calibração para cocaína, benzoilecgonina e cocaetileno.

5.2.3. Precisão intra e interensaio

A precisão intra-ensaio (repetibilidade) e a precisão interensaio (reprodutibilidade) são demonstradas através do cálculo do coeficiente de variação em % na Tabela 2.

TABELA 2: Resultados obtidos na avaliação da precisão intra-ensaio e interensaio, realizada em seis replicatas, em três dias diferentes para cocaína, benzoilecgonina e cocaetileno.

	<i>Cocaína</i>	<i>Benzoilecgonina</i>	<i>Cocaetileno</i>
Precisão intra-ensaio (CV)			
C1	5.9	2.1	7.0
C2	4.9	2.7	6.5
C3	5.1	3.8	4.9
Precisão interensaio (CV)			
C1	1.8	0.3	1.1
C2	9.3	3.8	9.7
C3	8.0	5.6	14.2

C1 = 1 ng/mg; C2 = 15 ng/mg; C3 = 30 ng/mg; CV, coeficiente de variação.

5.2.4. Limite de quantificação e limite de detecção

A Tabela 3 apresenta os resultados obtidos nos estudos para determinação dos limites de quantificação (LOQ) e limites de detecção (LOD) para cocaína, benzoilecgonina e cocaetileno.

TABELA 3: Limites de quantificação (LOQ) e limites de detecção (LOD) para cocaína, benzoilecgonina e cocaetileno

	<i>Cocaína</i>	<i>Benzoilecgonina</i>	<i>Cocaetileno</i>
LOD	0.1 ng/mg	0.5 ng/mg	0.1 ng/mg
LOQ	0.1 ng/mg	0.5 ng/mg	0.1 ng/mg

5.3. Análise das amostras de cabelo e urina de indivíduos vítimas de morte violenta

A Figura 3 mostra um cromatograma obtido da análise em CG/MS de uma amostra de cabelo de indivíduo vítima de morte violenta com resultados positivos para cocaína, benzoilecgonina e cocaetileno.

FIGURA 3. Perfil cromatográfico obtido de uma amostra de cabelo analisada por CG/MS contendo: (A) cocaína na concentração de 57,4 ng/mg; (B) cocaetileno na concentração de 4,1ng/mg e (C) benzoilecgonina na concentração de 1,3ng/mg.

Foram coletadas e analisadas 42 amostras de cabelo e 13 amostras de urina de indivíduos vítimas de morte violenta necropsiados no IML de Bragança Paulista durante

o período estudado. A Tabela 4 demonstra os resultados das análises realizadas para verificar a presença de cocaína, benzoilecgonina e cocaetileno em amostras de cabelo, e os resultados obtidos através da análise de urina para verificar a presença de benzoilecgonina.

TABELA 4: Resultados obtidos das análises realizadas em amostras de cabelo e urina de indivíduos vítimas de morte violenta na região de Bragança Paulista.

Nº Amostra	Nº Laudo I.M.L	Amostras de cabelo			Amostras de urina
		Cocaína ng/mg	Benzoilecgonina ng/mg	Cocaetileno ng/mg	Benzoilecgonina ng/mL
1	17	(-)	(-)	(-)	N/C
2	66	3,14	0,47	0,027	N/C
3	67	(-)	(-)	(-)	(-)
4	78	(-)	(-)	(-)	(-)
5	79	(-)	(-)	(-)	N/C
6	80	(-)	(-)	(-)	N/C
7	85	(-)	(-)	(-)	N/C
8	86	3,16	0,35	0,021	N/C
9	87	(-)	(-)	(-)	(-)
10	96	(-)	(-)	(-)	N/C
11	102	(-)	(-)	(-)	N/C
12	105	(-)	(-)	(-)	N/C
13	118	(-)	(-)	(-)	N/C
14	119	(-)	(-)	(-)	(-)
15	127	(-)	(-)	(-)	N/C
16	138	(-)	(-)	(-)	N/C
17	164	(-)	(-)	(-)	N/C
18	165	2,74	0,53	0,073	N/C
19	167	(-)	(-)	(-)	N/C

Continuação da Tabela 4

<i>Nº</i>	<i>Nº</i>	<i>Amostras de cabelo</i>		<i>Amostras de urina</i>	
<i>Amostra</i>	<i>Laudó</i>				
	<i>I.M.L</i>				
		Cocaína	Benzoilecgonina	Cocaetileno	Benzoilecgonina
		ng/mg	ng/mg	ng/mg	ng/mL
20	187	(-)	(-)	(-)	N/C
21	202	(-)	(-)	(-)	N/C
22	204	(-)	(-)	(-)	(-)
23	215	(-)	(-)	(-)	(-)
24	223	(-)	(-)	(-)	(-)
25	224	(-)	(-)	(-)	(-)
26	227	57,30	4,1	1,3	443
27	231	7,59	1,1	0,11	N/C
28	238	(-)	(-)	(-)	N/C
29	240	(-)	(-)	(-)	(-)
30	253	(-)	(-)	(-)	(-)
31	258	(-)	(-)	(-)	(-)
32	259	(-)	(-)	(-)	N/C
33	260	(-)	(-)	(-)	(-)
34	263	1,7	0,72	0,3	N/C
35	264	(-)	(-)	(-)	N/C
36	269	(-)	(-)	(-)	N/C
37	270	(-)	(-)	(-)	N/C
38	272	(-)	(-)	(-)	N/C
39	273	(-)	(-)	(-)	N/C
40	275	(-)	(-)	(-)	N/C
41	276	(-)	(-)	(-)	N/C
42	278	(-)	(-)	(-)	N/C

(-): Resultados negativos; N/C: amostras não coletadas

5.4. Perfil sociodemográfico dos indivíduos vítimas de morte violenta

Os dados relacionados ao perfil dos indivíduos vítimas de morte violenta dos quais foram analisadas amostras de urina e cabelo foram obtidos a partir dos laudos médico legais (TABELA 5).

TABELA 5: Informações sobre o perfil dos indivíduos vítimas de morte violenta obtidas através dos laudos médico-legais

Nº	Nº	Data	Idade	Sexo	Cor	Estado	Ocupação	Local de	Natureza	Causa mortis
Amostra	Laudo	(dia/mês)	(anos)			Civil	Profissional	Ocorrência	Jurídica	
<i>I.M.L</i>										
1	17	17/02	27	M	Branco	Solteiro	Carpinteiro	Piracaja	Acidente de trânsito	Hemorragia cerebral/ TCE
2	66	24/02	21	M	Branco	Ignorado	Ajudante	Nazaré	Afogamento	Obstrução Vias Aéreas
3	67	14/02	21	M	Pardo	Ignorado	desemprega do	Pinhalzinho	Homicídio (arma de fogo)	Choque hemorrágico
4	78	13/02	23	M	Pardo	Ignorado	desemprega do	Pinhalzinho	Homicídio (arma de fogo)	Choque hemorrágico
5	79	19/02	18	M	Branco	Ignorado	Não consta	Pinhalzinho	Homicídio (arma de fogo)	Hemorragia Cerebral +TCE
6	80	16/02	53	F	Branca	Casada	Do lar	Bom Jesus dos Perdões	Acidente (atropelamento)	Choque traumático
7	85	18/02	32	M	Branco	Solteiro	Lavrador	Joanópolis	Afogamento	Insuficiência Respiratória Aguda
8	86	18/02	19	M	Branco	Solteiro	Não consta	Pinhalzinho	Homicídio (arma de fogo)	Hemorragia Cerebral +TCE

Continuação TABELA 5

Nº	Nº	Data	Idade	Sexo	Cor	Estado	Ocupação	Local de	Natureza	Causa mortis
Amostra	Laudo	(dia/mês)	(anos)			Civil	Profissional	Ocorrência	Jurídica	
I.M.L										
9	87	19/02	27	M	Pardo	Solteiro	Balconista	Atibaia	Acidente de Trânsito	Choque Hipovolêmico
10	96	24/02	34	F	Preta	Solteira	Auxiliar de Limpeza	Nazaré Paulista	Afogamento	Obstrução Vias Aéreas
11	102	28/02	11	M	Branco	Solteiro	Estudante	Bragança Paulista	Acidente (arma de fogo)	Choque Hipovolêmico
12	105	02/03	75	M	Amarelo	Casado	Aposentado	Atibaia	Suicídio	Asfixia Mecânica
13	118	11/03	28	F	Branca	Solteira	Não consta	Bom Jesus dos Perdões	Homicídio (Instrumento contundente)	TCE
14	119	11/03	49	M	Preto	Ignorado	Pedreiro	Águas de Lindóia	Suicídio (Enforcamento)	Asfixia Mecânica
15	127	15/03	69	M	Branco	Ignorado	Aposentado	Atibaia	Suicídio	Asfixia mecânica
16	138	21/03	10	F	Branca	Solteira	Estudante	Atibaia	Acidente (Atropelamento)	Choque traumático
17	164	07/04	18	M	Branca	Solteira	Jardineiro	Águas de Lindóia	Suicídio (arma de fogo)	Hemorragia Cerebral

Continuação TABELA 5

Nº	Nº	Data	Idade	Sexo	Cor	Estado	Ocupação	Local de	Natureza	Causa mortis
Amostra	Laudo	(dia/mês)	(anos)			Civil	Profissional	Ocorrência	Jurídica	
I.M.L										
18	165	07/04	16	M	Branco	Solteiro	Não consta	Bom Jesus dos Perdões	Homicídio (arma de fogo)	Hemorragia Cerebral
19	167	08/04	29	F	Branca	Casada	Do Lar	Atibaia	Homicídio (arma de fogo)	Choque hipovolêmico
20	187	21/04	19	M	Branco	Solteiro	Ajudante	Pinhalzinho	Acidente de	Hemorragia Cerebral
21	202	27/04	20	M	Branco	Solteiro	Lavrador	Atibaia	Acidente de Trânsito	Poli-traumatismo
22	204	05/05	50	M	Branco	Ignorado	Não consta	Bragança Paulista	Acidente	TCE
23	215	11/05	27	F	Parda	Viúva	Garçoneiro	Águas de Lindóia	Homicídio (arma de fogo)	TCE
24	223	17/05	20	M	Branco	Solteiro	Não consta	Amparo	Suicídio (enforcamento)	Obstrução das Vias Aéreas
25	224	18/05	46	M	Branco	Ignorado	Não consta	Piracaia	Homicídio (arma de fogo)	Tamponamento cardíaco
26	227	19/05	38	M	Pardo	Ignorado	Pintor	Socorro	Homicídio (Instr. Contundente)	Hemorragia Cerebral + TCE

Continuação TABELA 5

Nº	Nº	Data	Idade	Sexo	Cor	Estado	Ocupação	Local de	Natureza	Causa mortis
Amostra	Laudo	(dia/mês)	(anos)			Civil	Profissional	Ocorrência	Jurídica	
<i>I.M.L</i>										
27	231	20/05	28	M	Branco	Solteiro	Não consta	Bom Jesus dos Perdões	Homicídio (arma de fogo)	TCE
28	238	23/05	23	M	Branco	Solteiro	Não consta	Atibaia	Acidente (atropelamento)	Hemorragia cerebral
29	240	24/05	67	F	Branco	Solteiro	Aposentado	Serra Negra	Acidente (atropelamento)	Hemorragia cerebral +TCE
30	253	30/05	22	F	Branca	Solteira	Estudante	Socorro	Acidente de trânsito	Choque hipovolêmico
31	258	02/06	28	M	Branca	Solteira	Costureira	Bragança Paulista	Suicídio (enforcamento)	Asfixia Mecânica
32	259	02/06	38	F	Parda	Solteira	Do Lar	Bom Jesus dos Perdões	Acidente (atropelamento)	Esmagamento corporal
33	260	02/06	53	M	Branco	Solteiro	Comerciante	Vargem	Suicídio (arma de fogo)	Hemorragia Cerebral
34	263	03/06	29	M	Preto	Solteiro	Não consta	Amparo	Homicídio (Instrumento corto-contundente)	Hemorragia Cerebral +TCE

Continuação TABELA 5

Nº	Nº	Data	Idade	Sexo	Cor	Estado	Ocupação	Local de	Natureza	Causa mortis
Amostra	Laudo	(dia/mês)	(anos)			Civil	Profissional	Ocorrência	Jurídica	
I.M.L										
35	264	23/05	45	M	Preto	Ignorado	Não consta	Bragança Paulista	Acidente (atropelamento)	Hemorragia Cerebral
36	269	07/06	17	F	Branca	Solteiro	Não consta	Pinhalzinho	Homicídio	Hemorragia Cerebral +TCE
37	270	08/06	30	M	Branco	Solteiro	Não consta	Amparo	Suicídio (enforcamento)	Obstrução Vias Aéreas
38	272	09/06	32	M	Branco	Solteiro	Balconista	Atibaia	Acidente de trânsito	Hemorragia cerebral +TCE
39	273	09/06	30	M	Branco	Ignorado	Autônomo	Monte Alegre do Sul	Suicídio (enforcamento)	Hemorragia Cerebral +TCE
40	275	09/06	25	M	Branco	Solteiro	Comerciante	Amparo	Acidente de Trânsito	Hemorragia Cerebral +TCE
41	276	10/06	19	F	Branca	Solteira	Estudante	Piracaia	Acidente de Trânsito	Hemorragia Cerebral +TCE
42	278	08/06	24	M	Branco	Ignorado	Ajudante de Montagem	Amparo	Acidente de Trabalho	Insuficiência Respiratória

M: Masculino; F: Feminino; TCE: Traumatismo Crânio –Encefálico

O número total de mortes violentas em 2002 foi de 390, sendo que no período de fevereiro a junho ocorreram 142 mortes. A Figura 4 apresenta a distribuição mensal das mortes violentas durante os meses estudados.

FIGURA 4: Representação gráfica do número de mortes violentas ocorridas nos meses de fevereiro a junho de 2002 na região de Bragança Paulista.

5.4.1. Causa jurídica da morte

O número de casos ocorridos e a causa jurídica das mortes violentas ocorridas na Região Bragantina durante o ano de 2002, bem como no período estabelecido são demonstrados na Tabela 6. O gráfico (Figura 5) ilustra os resultados apresentados na Tabela 6.

TABELA 6: Número de mortes violentas de acordo com sua natureza jurídica (homicídio, suicídio, acidentes e afogamento) durante o ano de 2002 na Região Bragantina .

<i>Meses</i>	<i>Homicídios</i>	<i>Suicídios</i>	<i>Acidentes</i>	<i>Afogamentos</i>	<i>Total</i>
	<i>em geral</i>				
Janeiro	8	3	21	11	43
Fevereiro	6	2	11	8	27
Março	3	8	11	10	32
Abril	6	5	14	4	29
Maiο	7	0	19	2	28
Junho	7	4	14	1	26
Julho	5	2	14	2	23
Agosto	8	2	15	2	27
Setembro	13	3	18	4	38
Outubro	7	3	25	8	43
Novembro	8	4	18	7	37
Dezembro	10	0	16	11	37
TOTAL	88	36	196	70	390

FIGURA 5: Número de mortes violentas de acordo com sua natureza jurídica (homicídios, suicídios, acidentes e afogamentos) durante o ano de 2002 na Região Bragantina.

A Tabela 7 apresenta dados sobre a natureza jurídica das mortes violentas dos indivíduos cujos materiais biológicos (cabelo e urina) foram coletados para verificar o uso de cocaína.

TABELA 7: Distribuição das mortes violentas de indivíduos cujo cabelo e urina foram coletados para análise de cocaína e metabólitos, segundo causa jurídica da morte.

<i>Natureza jurídica da morte</i>	<i>Nº de casos analisados(n=42)</i>
Acidentes	17
Homicídios	13
Suicídios	9
Afogamentos	3

TABELA 8. Relação entre a causa jurídica da morte e dos resultados positivos para cocaína, benzoilecgonina e cocaetileno no cabelo dos indivíduos vítimas de morte violenta.

<i>Natureza jurídica da morte</i>	<i>Resultados positivos para COC, BE e CE</i>
Acidentes	0
Homicídios	5
Suicídios	0
Afogamentos	1
TOTAL	6

5.4.2. Idade

FIGURA 6. Faixa etária (em porcentagem) dos indivíduos vítimas de morte violenta cujo material biológico (cabelo e urina) foram analisados para verificar o uso de cocaína.

5.4.3. Sexo

Através dos dados analisados observamos que os indivíduos do sexo masculino morrem em número maior, $n=31$ (74%) de forma violenta do que os indivíduos do sexo feminino, $n=11$ (26%), como demonstrado na Figura 7.

FIGURA 7: Porcentagem dos indivíduos vítimas de mortes violentas segundo o sexo.

5.4.4. Cor

A maior parte dos indivíduos vítimas de morte violenta submetidos ao estudo são brancos (73%), seguido pelos pardos (14,2%), pretos (9,5%) e amarelos (2,8%)

FIGURA 8. Porcentagem de indivíduos vítimas de mortes violentas analisadas de acordo com a cor.

5.4.5. Estado Civil

Os indivíduos vítimas de morte violenta submetidos ao estudo eram em sua maioria solteiros ($n= 26$), os demais apresentavam estado civil ignorado ($n=12$), casados ($n=3$) e viúvos ($n=1$).

FIGURA 9. Distribuição das mortes violentas de acordo com o estado civil.

5.4.6. Situação profissional

O gráfico abaixo demonstra o perfil dos indivíduos vítimas de morte violenta de acordo com sua situação profissional.

FIGURA 10. Demonstração gráfica da distribuição da situação profissional dos indivíduos vítimas de morte violenta submetidos ao estudo em porcentagem.

5.4.7. Local de ocorrência

O IML de Bragança Paulista presta serviços a 16 cidades da Região Bragantina : Águas de Lindóia, Amparo, Atibaia, Bom Jesus dos Perdões, Bragança Paulista, Joanópolis, Monte Alegre do Sul, Nazaré Paulista, Lindóia, Pedra Bela, Pinhalzinho, Piracaia, Serra Negra, Socorro, Tuiti e Vargem. A Tabela 9 apresenta dados sobre a ocorrência das mortes violentas dos casos selecionados para o estudo de acordo com o local de ocorrência, no período de fevereiro a junho de 2002.

TABELA 9. Distribuição do número de mortes violentas de acordo com o local de ocorrência.

<i>Local de Ocorrência</i>	<i>Nº de mortes violentas</i>				
	Homicídio	Suicídio	Acidentes	Afogamento	Total
Águas de Lindóia	1	1	1	—	3
Amparo	1	2	2	—	5
Atibaia	1	2	5	—	8
Bom Jesus dos Perdões	3	—	2	—	5
Bragança Paulista	—	1	3	—	4
Joanópolis	—	—	—	1	1
Lindóia	—	—	—	—	0
Monte Alegre do Sul	—	1	—	—	1
Nazaré Paulista	—	—	—	2	2
Pedra Bela	—	—	—	—	0
Pinhalzinho	5	—	1	—	6
Piracaia	1	—	2	—	3
Serra Negra	—	—	1	—	1
Socorro	1	—	1	—	2
Tuiti	—	—	—	—	0
Vargem	—	1	—	—	1

5.4.8 Causa *Mortis*

A causa *mortis* também é um dado que consta no laudo médico-legal. A causa *mortis* mais freqüente nos indivíduos vítimas de morte violenta desse estudo foram hemorragia cerebral e ou traumatismo crânio-encefálico (TCE), seguido por asfixia mecânica e obstrução das vias áreas superiores. Os resultados são ilustrados na Figura 11.

FIGURA 11. Distribuição do número de mortes violentas ocorridas de acordo com a causa *mortis*.

6. DISCUSSÃO

Os índices de violência e do consumo de drogas são crescentes em nível mundial, e muitas vezes relacionados aos grandes centros urbanos. Assim, foi importante investigar através desse estudo se estes fatores, atualmente, também afrontam cidades de médio e pequeno porte como as localizadas na Região Bragantina.

Segundo as estatísticas criminais fornecidas pela Secretaria de Segurança Pública do Estado de São Paulo, houve redução do número de homicídios dolosos e culposos registrados na capital, com variação de -10,49% e -3,73% respectivamente, entre os anos de 1999 a 2000. Entretanto na região de Campinas (Deinter 2 -CPI 2), que engloba as cidades da Região Bragantina, a variação foi de -2,27% para os homicídios dolosos e 12,32% para os homicídios culposos, entre os anos de 2000 e 2002. Dados estatísticos também são relatados sobre o aumento do tráfico de entorpecentes no mesmo período, tanto na capital (variação de 36,65%) quanto na região de Campinas (12,16%).

Freire *et al.* (1999) em estudo retrospectivo das mortes violentas na região de Bragança Paulista no período de 1991 a 1998, verificaram aumento significativo do número de homicídios no ano de 1998.

Kodato & Silva (2000), ao analisarem dados da Fundação SEADE, 1999, descrevem que o maior aumento no índice de homicídios em Ribeirão Preto-SP ocorreu

entre 1994 e 1996, sendo que, se comparado com São Paulo, nesta última cidade, o aumento, no mesmo período, não ocorreu de forma tão acentuada. Esse é um fenômeno que merece atenção: nos grandes centros urbanos, a criminalidade vem aumentando consideravelmente nas últimas décadas, e as informações a respeito da cidade de Ribeirão Preto demonstram que tal fato também vem ocorrendo em cidades de médio porte.

A investigação *postmortem* sobre o uso de drogas através da realização das análises toxicológicas pode ser de grande importância para o estabelecimento da causa *mortis* e dos eventos ocorridos.

Em um prévio estudo, realizado na cidade de São Paulo e concluído em 1999, foi possível verificar a importância da realização de análises toxicológicas nos casos de morte violenta, mesmo sem indícios do uso de drogas com o estabelecimento da causa *mortis*. Foram coletadas amostras de urina e cabelo de 36 indivíduos vítimas de morte violenta (acidentes, homicídios e suicídios). Do total, 47,2% dos indivíduos apresentaram resultados positivos para benzoilecgonina (produto de biotransformação da cocaína) quando analisados urina e cabelo. (TOLEDO, 1999).

Em outra pesquisa realizada na região de Bragança Paulista – SP, entre 1997 e 1998, foram analisadas 131 amostras de urina de indivíduos vítimas de morte violenta para determinar a presença de algumas drogas utilizadas de forma abusiva (anfetaminas, canabinóides, álcool e cocaína). Foi possível observar, que em 58,77% dos casos estudados, envolviam álcool e drogas (TOLEDO *et al.* 1999).

Diante desses resultados obtidos em pesquisas anteriormente realizadas, bem como o concomitante aumento da criminalidade e tráfico de substâncias ilícitas tanto em grandes centros urbanos, como no interior, ficou evidente a importância de realizar esse estudo, buscando relacionar o uso de cocaína e a possível relação com as mortes violentas ocorridas na Região Bragantina.

A análise toxicológica realizada em espécimes biológicos de indivíduos vítimas de morte violenta pode contribuir para a obtenção de dados sobre a relação entre o uso de drogas e a violência.

No estudo “Álcool e Drogas em Vítimas de Causas Externas”, baseado em atendimentos no Pronto Socorro do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, amostras de sangue e urina foram coletadas dos pacientes atendidos que consentiram participar anonimamente. Através do sangue foi realizada a dosagem alcoólica, e a presença das demais drogas (maconha, cocaína e anfetaminas) foi verificada na urina. Através da análise toxicológica foi possível verificar que 46% das vítimas de agressão estavam sob efeito de doses excessivas de álcool, assim como 24% das vítimas de trânsito e 20% das quedas. Embora a presença de drogas tenha sido menor do que a de álcool, eles consideram alarmante a porcentagem de 14%. A mais utilizada é a maconha (6,3% dos analisados), seguida pela cocaína (5,7%) e pela mistura de várias substâncias (5,9% tinham álcool, maconha e cocaína misturados) (GREVE, 2000).

Para estabelecer uma relação precisa entre os efeitos proporcionados pela droga e a morte violenta, amostras de sangue deveriam ser coletadas no indivíduo. Para isso, as amostras de sangue devem ser coletadas logo após o óbito, pois muitas drogas podem não ser detectadas na corrente sanguínea, por serem rapidamente biotransformadas, como a cocaína. Nesse estudo foram coletadas amostras de cabelo e urina, para constatar através da análise toxicológica, se esses indivíduos vítimas de morte violenta tinham envolvimento anterior com o uso de cocaína, e não para verificar se morreram sob efeito da droga.

O cabelo como espécime biológico para verificar o uso de cocaína tem sido descrito em vários trabalhos, sendo utilizado com as mais variadas finalidades.

Questões que podem influenciar na determinação dos analitos, ainda não estão totalmente esclarecidas e devem ser considerados em relação à sua aplicação, como a

contaminação ambiental, questões raciais (devido à diferença de pigmentação nos cabelos) e tratamentos químicos (CAIRNS, KIPPENBERGER & GORDON, 1997). Assim, o aprimoramento dos métodos analíticos para a determinação de fármacos no cabelo é uma preocupação constante para os toxicologistas, que buscam estabelecer parâmetros de confiabilidade para garantir a qualidade das análises.

Diante de diversos métodos analíticos publicados, buscou-se investigar para esse estudo, um método que garantisse alta sensibilidade e praticidade para a detecção de cocaína, benzoilecgonina e cocaetileno no cabelo.

Na literatura, os métodos de extração líquido-líquido e em fase sólida são os mais descritos. (GIROD & STAUB, 2000; NAKAHARA, 1999; PATERSON *et al.*, 2001; SKENDER *et al.*, 2002;). O uso de solventes orgânicos e o tempo necessário para total extração dos analitos, são em muitos métodos, fatores que podem implicar em baixa recuperação das substâncias.

A microextração em fase sólida (SPME), técnica recente utilizada em amostras biológicas para análises posteriores por técnicas cromatográficas, apresenta vantagens em relação às técnicas convencionais: não utiliza solvente orgânico, rápido procedimento operacional, permite automação das análises, apresenta maior concentração dos analitos e permite a reutilização das fibras extratoras (LORD & PAWLISZYN, 2000; THEODORIDIS, KOSTER & JONG, 2000).

Junting, Peng & Suzuki (1998), descrevem que desde 1995 houve amplo desenvolvimento em relação ao uso de SPME para a extração de fármacos em amostras biológicas, como sangue, plasma, urina e cabelo.

Quintela *et al.* (2000) utilizaram a SPME para detecção de cocaína, metadona e canabinóides em cabelos de estudantes universitários. Nesse trabalho relatam que os limites de detecção encontrados para canabinol e canabidiol foram 0,1 e 0,2 ng/mg

respectivamente. No entanto, não relatam valores encontrados para cocaína, cocaetileno e metadona.

No trabalho, antes da validação do método, foi investigada a aplicabilidade da SPME como técnica de extração de cocaína, benzoilecgonina e cocaetileno em amostras de cabelo. Para atingir essa finalidade foi necessário estudar alguns parâmetros que poderiam influenciar na recuperação dos analitos, como: pH da amostra, tempo de extração, intensidade de agitação e temperatura.

Uma das dificuldades iniciais encontradas no desenvolvimento do trabalho foi em relação ao processo de derivação da benzoilecgonina. Baseando-se no trabalho de Hall, Parikh & Brodbelt (1999), que descrevem a utilização de hexilcloroformato e uma mistura contendo acetonitrila: água: hexanol: 2-dimetilaminopiridina (5:2:2:1 v/v) para essa finalidade em urina, foi pesquisado o uso de butilcloroformato e piridina nesse processo (descrito em 4.2.1.2). A benzoilecgonina foi convertida em butil benzoilecgonina, uma substância mais estável em soluções aquosas que outros agentes de derivação, como o pentafluoropropil ou silil derivados.

O metanol foi o solvente utilizado no processo de extração dos analitos da matriz, com incubação do cabelo por 18 h a 50°C. Após o processo de derivação e extração por SPME, a recuperação das substâncias analisadas foi maior que 74,6 % para todos os analitos (Tabela 1).

Os resultados obtidos para os parâmetros de validação do método foram satisfatórios. O método foi linear na faixa estabelecida (0,1-50 ng/mg) para cocaína, benzoilecgonina e cocaetileno (Figura 2). Os resultados dos estudos de precisão (inter e intra-ensaio), se encontram dentro dos limites esperados, pois, para o coeficiente de variação expressos em porcentagem (%CV) devem ser menores que 20% (Tabela 2) (SHAH *et al.* 1992).

Os limites de quantificação e detecção para cocaína e cocaetileno foram 0,1 ng/mg e para benzoilecgonina 0,5 ng/mg (Tabela 3). Skender *et al.* (2002) através da extração em fase sólida e identificação por CG/MS relatam limite de detecção de 0,2 ng/mg para cocaína. Paterson *et al.* (2001) em estudo para análise qualitativa de drogas em cabelo descrevem limites de detecção de 0,12 ng/mg, 0,09 ng/mg, 0,16 ng/mg para cocaína, benzoilecgonina e cocaetileno respectivamente.

Após a validação do método, substâncias normalmente presentes na matriz não interferiram na análise. A figura 3 demonstra o perfil cromatográfico de uma análise de cabelo realizada. Os tempos de retenção das substâncias analisadas permitiram a separação adequada das mesmas, facilitando sua identificação. Assim, o método padronizado mostrou ser adequado para análise de cocaína, benzoilecgonina e cocaetileno em amostras de cabelo, sendo dessa maneira empregado para detectar a presença dessas substâncias em cabelo de indivíduos vítimas de morte violenta.

Durante o ano de 2002 ocorreram 390 mortes violentas na região de Bragança Paulista. No período estudado, que compreende fevereiro a junho de 2002 foram registradas 142 mortes violentas. Nesse estudo, foram analisadas para verificar o uso de cocaína, amostras de 42 indivíduos que correspondem a 10,72% das mortes ocorridas em 2002 e 29,60% daquelas registradas no período estudado.

A proposta do estudo era coletar amostras de cabelo e urina das vítimas de morte violenta durante o ano de 2002. No entanto, a falta de recursos técnicos e humanos no IML de Bragança Paulista limitou o período de estudo e o número de amostras. Assim, a obtenção das amostras ficou restrita ao período de fevereiro a junho, sendo possível devido à colaboração de peritos e técnicos do IML.

Outro fator que interferiu no desenvolvimento do trabalho foi a impossibilidade de coletar amostras de urina de todos os indivíduos submetidos ao estudo. Esse fato pode ser explicado, pois existe dificuldade na obtenção de amostras de urina em cadáveres. Devido às condições em que o cadáver se apresenta, em muitos casos a urina não é

encontrada na bexiga. Nesses casos a coleta e análise do cabelo são de grande utilidade na verificação do uso de drogas pela vítima, já que esse material biológico apresenta alta estabilidade. (MILLER, DONNELLY & MARTZ, 1997; TOLEDO, 1999).

Não foi verificada dificuldade na obtenção das amostras de cabelo. Estas foram coletadas na região do vértice posterior da cabeça, onde seu crescimento é mais regular. Um segmento com aproximadamente 2 cm foi coletado a partir da raiz capilar, posteriormente fragmentado com uma tesoura, sendo 50 mg da amostra submetida à análise (BAUMGARTNER & HILL, 1993). Através da análise desse segmento pode-se estimar que o indivíduo utilizou a droga há aproximadamente dois meses anteriores à sua morte.

O procedimento de coleta é de fundamental importância, devendo ser corretamente identificada a extremidade mais próxima à região do couro cabeludo, para possibilitar a interpretação dos resultados em relação ao período em que foi utilizada a substância em questão.

As amostras coletadas no IML foram identificadas com o nº do laudo médico-legal para que posteriormente fosse possível obter informações sobre o perfil sociodemográfico dos indivíduos vítimas de morte violenta.

As amostras de cabelo coletadas foram analisadas através do método validado (TOLEDO *et al.*, 2003), possibilitando identificar a presença de cocaína (COC), benzoilecgonina (BE) e cocaetileno (CE), e em urina, a benzoilecgonina, foi detectada como citado em 4.2.3.2. (Tabela 4):

Do total de amostras analisadas (n=42), 14,3% foram positivas, indicando que esses indivíduos fizeram uso de cocaína. As análises dos resultados obtidos forneceram as seguintes informações:

- Do total de amostras de cabelo analisadas, foram encontrados 6 resultados positivos para COC, 4 para BE e 3 para CE (3 indivíduos com resultados positivos para COC+ BE+CE; 1 para COC+BE e 2 somente para COC);
- 5 indivíduos apresentaram resultados positivos apenas para a análise em cabelo, indicando que eram usuários de cocaína.
- Das amostras de urina, apenas 1 indivíduo apresentou resultado positivo para benzoilecgonina. No cabelo do mesmo indivíduo foi detectada a presença de cocaína. Esses resultados revelam o uso de cocaína em um período recente ao óbito, devido à presença de BE em sua urina, mas também o consumo da droga no período relativo ao segmento analisado (aproximadamente 2 meses anteriores);
- Resultados positivos para cocaetileno no cabelo de 3 indivíduos, indicam a exposição concomitante à cocaína e álcool (GRUSZECKI *et al*, 2000).

Comparando esse dado com aqueles obtidos na pesquisa realizada em São Paulo (TOLEDO, 1999), onde 47,2% do total de amostras analisadas (n=36) foram positivas, verificou-se que o número de indivíduos vítimas de morte violenta que fizeram uso de cocaína é menor na região de Bragança Paulista.

Galea *et al.* (2002), ao analisarem a presença de benzoilecgonina, o principal metabólito da cocaína, em amostras de urina de indivíduos vítimas de homicídios causados por arma de fogo, sugerem que resultados positivos para benzoilecgonina em urina, podem indicar que a cocaína foi usada 2 dias antes da morte.

De acordo com a distribuição do número de mortes violentas ocorridas entre fevereiro a junho de 2002 (Tabela 4), foi possível verificar que o número de mortes violentas ocorridas durante o mês de março (n=32) foi maior quando comparado aos demais meses.

O levantamento sobre o perfil sociodemográfico dos indivíduos vítimas de morte violenta selecionados pelo estudo foi realizado a partir de dados registrados nos laudos

médico-legais e do relatório estatístico mensal fornecido pelo IML. No levantamento dessas informações, dificuldades também foram encontradas, pois muitas não constavam ou eram registradas de maneira incompleta nos laudos médico-legais (Tabela 5).

Para o desenvolvimento desse estudo, foi importante verificar a distribuição das causas jurídicas das mortes violentas ocorridas no ano de 2002, (Tabela 6 e Figura 5), e daquelas submetidas às análises toxicológicas para verificar o uso de cocaína (Tabela 7).

Segundo Croce & Croce Júnior (1998), entende-se por morte violenta aquela que resulta de uma ação exógena e lesiva (suicídio, homicídio e acidentes), mesmo tardiamente, sobre o corpo humano. Para França (2001), nos casos de morte violenta, a perícia não deve apenas se restringir ao diagnóstico da causa da morte e da ação ou do meio causador, mas também ao estudo do mecanismo e das circunstâncias em que esse óbito ocorreu, no sentido de se determinar com detalhes sua causa jurídica, que compreendem o suicídio, homicídio, acidentes e afogamentos.

Durante o ano de 2002 foram registrados 196 acidentes, 88 homicídios, 70 afogamentos e 36 suicídios. O número de mortes violentas foi maior nos meses de janeiro (n=43) e outubro (n=43) seguido pelo mês de setembro (n=38). No período estudado (fevereiro a junho) ocorreram 69 acidentes, 29 homicídios, 25 afogamentos e 19 suicídios (Tabela 6). Observou-se maior número de mortes violentas em março (n=32), seguido pelos meses de abril (n=29) e maio (n=28) (Figura 4).

O número de acidentes ocorridos na região compreende em sua grande maioria os acidentes de trânsito que podem ser justificados pela posição geográfica, já que as cidades da região estão próximas a duas importantes rodovias de intenso tráfego: a rodovia Fernão Dias, que liga São Paulo e Belo Horizonte, e a Rodovia Dom Pedro I, que liga Jacareí e Campinas. Esses resultados também foram observados na pesquisa

realizada por Freire *et al.* (1999), que relatam que os acidentes foram a maior causa jurídica das mortes violentas ocorridas no período de 1991 a 1998, na mesma região.

Os homicídios representam a segunda maior causa jurídica das mortes ocorridas na região (n=88). O aumento considerável da mortalidade por homicídios também pode ser observado em outras cidades e regiões. Entre todas as violências e nos últimos anos, os homicídios foram os que apresentaram as maiores taxas de mortalidade, sempre ascendentes nas cidades do Rio de Janeiro e São Paulo (VERMELHO & JORGE, 1996). Segundo Gawryszewski & Jorge (2000), a partir da década de 80 e exacerbada a partir de 1985, a mortalidade por homicídios coloca o município de São Paulo numa situação preocupante, tornando urgente a proposição de um conjunto de medidas para que essa situação seja revertida.

No interior do estado de São Paulo, a situação não é diferente. O índice de homicídios, para cada 100 mil habitantes, na cidade de Ribeirão Preto dobrou a partir de 1994, aproximando-se, por exemplo, daqueles relativos à cidade de São Paulo, no início da década, que, de 44,79 em 1991, e, 44,90 em 1994, saltou para 55,56 em 1996 e 54,76 em 1997 (KODATO & SILVA, 2000).

As mortes ocorridas por afogamento também são significantes na região (n=70), sendo registradas em maior número durante os meses de janeiro e dezembro (Tabela 6). Na Região Bragantina existem várias represas, utilizadas pela população para lazer, como pesca e esportes náuticos. O uso inadequado das represas existentes na região colabora para o alto índice de afogamentos (FREIRE *et al.* 1999). Segundo relatos da população, existe ainda a hipótese de que alguns cadáveres encontrados nas águas das represas possam ser vítimas de crimes de homicídios.

Dentre os 42 indivíduos submetidos ao estudo, 17 foram vítimas de acidentes (40%), 13 de homicídios (31%), 9 de suicídios (22%) e 3 de afogamentos (7%) (Tabela 7).

Quando relacionados os resultados positivos para análise de cocaína, benzoilecgonina e cocaetileno no cabelo com às causas jurídicas das mortes violentas desses indivíduos, foi possível verificar relação entre os homicídios e o uso de cocaína. Dentre os 6 resultados positivos encontrados no cabelo dos indivíduos vítimas de morte violenta, 5 deles foram vítimas de homicídios e 1 de afogamento (Tabela 8). Esses dados indicam que do número total de casos de homicídios analisados ($n=13$), 38,5% desses indivíduos usaram cocaína.

Na pesquisa realizada por Toledo (1999), com indivíduos vítimas de morte violenta na cidade de São Paulo, 61,9% dos casos de homicídios ($n=15$) apresentaram resultados positivos para cocaína.

Os valores encontrados no ano de 2002 na região de Bragança Paulista são menores, mas relevantes. Em estudo realizado no período de maio de 1997 a novembro de 1998, para verificar o uso de álcool, cocaína, maconha e anfetaminas através da análise de urina de indivíduos vítimas de morte violenta, em Bragança Paulista, 31,03% dos homicídios estudados estavam correlacionados ao uso de um ou mais tipos de drogas de abuso, incluindo a cocaína. Nota-se que em 2002 houve um aumento do número de casos de mortes violentas envolvendo o uso de cocaína (38,5%).

Nesse estudo foi relevante buscar informações sobre a causa jurídica da morte, bem como o perfil sociodemográfico dos indivíduos vítimas de morte violenta, dos quais foram analisadas as amostras biológicas de cabelo e urina, com a finalidade de verificar a existência de uma possível relação entre o uso de cocaína e as mortes violentas.

Gawryszewski & Jorge (2000) descrevem que a mortalidade violenta também não se apresenta uniforme segundo a faixa etária, sendo, portanto, fundamental deter-se na análise da idade e do sexo, para que se possa conseguir maior proximidade entre os fatores determinantes de cada situação. Esses autores verificaram em estudo realizado no município de São Paulo que o grupo que apresentou maior número de

mortes violentas foi o de 15 aos 35 anos, concentrando 60,7% do total analisado (9137 óbitos).

Como demonstrado na Figura 6, os indivíduos vítimas de morte violenta submetidos ao estudo (n=42), em sua maioria tinham de 21 a 30 anos (44%), seguidos pelo grupo dos 11 aos 20 anos (22%).

As vítimas de homicídio também tinham em maioria 21 a 30 anos. Do total de homicídios (n=13), 61,5% encaixam-se no grupo de 21 a 30 anos e 23% no grupo de 11 a 20 anos. Esses dados são coerentes com estudo realizado por Barata *et al.* (1998), onde o grupo de 20 a 29 anos apresentou a mais alta mortalidade por homicídios na cidade de São Paulo, de 1979 a 1994.

Segundo Jorge, Gotlieb & Laurenti (2002), a frequência dos acidentes e outras violências como causa de morte mostra-se elevada, e a ocorrência nas faixas etárias menores, principalmente de adolescentes e de jovens, empresta ao Brasil o título de "quase campeão em relação ao indicador de nível de saúde Anos Potenciais de Vida Perdidos". Estudo recente mostrou que, no Estado de São Paulo, a eliminação da violência como causa de morte, representaria ganho de pelo menos dois anos na esperança de vida, sendo que na Região Metropolitana seu valor alcançaria 4 anos. (CAMARGO, 2002).

Os resultados obtidos no trabalho são demonstrados na Figura 7, onde 74% dos indivíduos são do sexo masculino e 26% do sexo feminino. Os indivíduos que apresentaram resultados positivos para cocaína são todos do sexo masculino. Dentre os casos de homicídios, também se observou predominância do sexo masculino (69%) sobre o feminino (31%).

Em pesquisas realizadas sobre mortes por causas externas, foi verificado que a maioria dos indivíduos vítimas de morte violenta são do sexo masculino.

Vermelho & Jorge (1996), relatam ampla variação nos casos de homicídios entre os sexos masculino e feminino, chegando a uma relação de 22:1 e 16:1, respectivamente no Rio de Janeiro e São Paulo. Durante o ano de 1999, foram estudados 9137 casos de morte violenta ocorridos no município de São Paulo, observando predominância acentuada do sexo masculino: 90,2% do total de mortes por causas externas (GAWRYSZEWSKI & JORGE, 2000).

Galea *et al.* (2002), relatam que na cidade de Nova Iorque, USA, das mortes ocorridas por armas de fogo (incluindo acidentes, homicídios e suicídios) entre 1990 e 1998, 91,4% eram do sexo masculino.

Martin, Melki & Guimarães (1999), verificaram que as vítimas de homicídios ocorridos de 1993 a 1997 (n=799) na cidade de Ribeirão Preto – SP eram principalmente homens (748), e que as mulheres representavam somente 51 casos, sendo estabelecida a relação entre indivíduos dos sexos masculino/feminino de 14,7:1. No estudo retrospectivo sobre a mortalidade violenta na região de Bragança Paulista de 1991 a 1998, Freire *et al.* (1999) verificaram na distribuição das mortes por ano, a predominância de indivíduos do sexo masculino.

Segundo Gawryszewski & Jorge (2000), a distribuição das mortes segundo o sexo, merecem algumas considerações, pois o diferencial para o sexo masculino é muito pronunciado, fazendo com que os coeficientes de mortalidade indiquem uma situação de violência considerada forte para os homens e fraca para as mulheres. Isso decorre do peso dos homicídios nesta mortalidade, onde a participação masculina é ainda mais proeminente. Kodato & Silva (2000), quando consideraram o gênero dos autores de homicídios, apenas em um dos casos verificaram a presença e autoria de uma mulher. Nesse estudo, observou-se que dentre o total das vítimas de homicídios (n=13), 4 eram do sexo feminino.

Para realizar a distribuição dos indivíduos segundo a raça, foi utilizada a denominação descrita nos laudos médico-legais, considerando os brancos, pretos,

pardos e amarelos No trabalho, a maior parte dos indivíduos vítimas de morte violenta são brancos (73%), seguido pelos pardos (14,2%) e negros (9,5%) (descrito na figura 8).

Kodato & Silva (2000), com relação a etnia das vítimas de homicídios (n=101) entre adolescentes na cidade de Ribeirão Preto, as porcentagens distribuem-se da seguinte forma: 45,54% de brancos, 53,46% de negros e pardos e 0,99 % sem informação. Observou-se resultados significativos em relação ao grupo de indivíduos brancos nessa pesquisa, mesmo considerando que esses autores classificaram negros e pardos em um só grupo.

Outros autores relatam em seus trabalhos outros tipos de denominações: afro-americanos, latinos e brancos (SUSSMAN, DENT, STACY, 1999). Como Galea *et al.* (2002), que relatam que a maioria das vítimas de homicídios por arma de fogo em Nova Iorque, USA, eram descendentes de africanos (48,1%), 35,9% eram latinos e 12% eram brancos.

Em relação à cor foram observadas as seguintes características quando analisados os casos de homicídios (n=13): 61,5% brancos; 30,7% pardos e 7,7% pretos. Dentre as amostras analisadas dos indivíduos brancos (n=31), pardos (n=6) e pretos (n=4), foram encontrados resultados positivos para 12,9%, 16,6% e 25% das amostras respectivamente.

Quando analisada população de usuários em tratamento, as características raciais são coerentes com as observadas nos indivíduos vítimas de morte violenta, possibilitando uma relação entre o perfil desses indivíduos em relação à raça. Passos & Camacho (1998) em estudo sobre as características da clientela de um centro de tratamento para dependência de drogas, no Rio de Janeiro, verificaram que a maioria dos indivíduos eram da raça branca (65,7%), seguidos pelos pardos (24,6%) e negros (9,85%).

Em relação ao estado civil dos indivíduos, os autores relatam que a maior parte dos indivíduos submetidos a tratamento de recuperação eram solteiros (62%), seguidos pelos casados (26,3%) (PASSOS & CAMACHO, 1998). Nesse estudo, também há predominância dos indivíduos solteiros (n=26) apesar em alguns casos o estado civil ser ignorado (Figura 9).

Através das informações provenientes dos laudos médico-legais, foi possível avaliar a situação ocupacional dos indivíduos vítimas de morte violenta na região de Bragança Paulista. Devido à diversidade de profissões relatadas, a distribuição foi realizada de acordo com a seguinte classificação: empregados, desempregados, aposentados, estudantes e não constam. A porcentagem de indivíduos empregados (47%) foi predominante sobre os outros grupos (10% estudantes, 7% aposentados e 5% desempregados). Entretanto, não constavam dados sobre a situação profissional para a maioria dos indivíduos que apresentaram resultados positivos para cocaína. O mesmo fato é observado em relação aos casos de homicídios (n=13), onde não constavam dados para 61,5% das vítimas.

O IML de Bragança Paulista presta serviços a 16 municípios localizados na Região Bragantina: Águas de Lindóia, Amparo, Atibaia, Bom Jesus dos Perdões, Bragança Paulista, Joanópolis, Lindóia, Monte Alegre do Sul, Nazaré Paulista, Pedra Bela, Pinhalzinho, Piracaia, Serra Negra, Socorro, Tuiti, Vargem. A distribuição das mortes violentas, bem como a causa jurídica foi analisada para cada cidade. O maior número de mortes violentas foi registrado em Atibaia (n=8), sendo a principal causa jurídica dessas mortes os acidentes (n=5) (Tabela 9). O município de Atibaia se localiza entre as rodovias Fernão Dias e Dom Pedro I, que permitem acesso a grandes centros urbanos, como as cidades de São Paulo e Campinas. Devido ao intenso tráfego de caminhões e demais veículos, acidentes de trânsito ocorrem com muita frequência nas proximidades do município.

O maior número de ocorrências, dentre os afogamentos, foi observado na cidade de Nazaré Paulista, seguida por Joanópolis. Essas cidades são banhadas pelas

represas da região, o que justifica os números de afogamentos ocorridos. Como discutido anteriormente, casos de afogamento poderiam não ser acidentais, mas cometidos com intenção criminosa.

Segundo moradores da região, corpos de vítimas de crimes de homicídio cometidos em Guarulhos, seriam lançados à represa com a intenção de eliminar as provas do crime, devido à existência de uma estrada vicinal que interliga as cidades de Nazaré Paulista e Guarulhos.

Em relação aos homicídios, o maior número de ocorrências foi registrado no município de Pinhalzinho (n=6). Essa cidade da região é considerada tranquila, porém muito freqüentada aos finais de semana por pessoas que vivem em centros urbanos maiores e adquiriram imóveis em suas proximidades (sítios, chácaras, casas, etc.). Esses dados são surpreendentes e é difícil explicar os valores encontrados para os homicídios. No entanto, de acordo com informações sobre as datas em que foram realizadas as necrópsias observou-se que 3 dos 5 casos de homicídios, ocorreram no período do carnaval, e os demais em finais de semana. Nesses períodos (feriados e finais de semana) acredita-se que tanto o consumo excessivo de álcool quanto o uso abusivo de drogas seja intensificado.

Em Bom Jesus dos Perdões ocorreram 3 homicídios (Tabela 9), também aos finais de semana. Dentre estes, duas vítimas apresentaram resultados positivos para cocaína. Outro fator relevante é a existência de um presídio feminino no município, que atrai uma população flutuante aos finais de semana, como familiares, amigos e conhecidos das pessoas que cumprem pena no local.

Os suicídios tiveram destaque em duas cidades, Amparo e Atibaia (n=2), sendo que a maioria das vítimas tinha mais de 50 anos. Os resultados para análise de cocaína nesses casos foram negativos.

Nos municípios de Lindóia, Pedra Bela e Tuiti nenhuma morte violenta foi registrada no período estudado.

A causa *mortis* mais freqüente foi hemorragia cerebral e traumatismo crânio-encefálico (TCE) (Figura 11). Em 76,9% dos homicídios estudados (n=13), o instrumento utilizado foi a arma de fogo, sendo que em 61,5 % a causa *mortis* foi hemorragia cerebral e TCE, o que indica que esses indivíduos foram atingidos na região da cabeça.

Há evidências de que a cocaína tem propriedades que podem motivar atitudes, comportamentos e ações violentas. Usuários de cocaína têm problemas de supressão de atividades neurotransmissoras, podendo ser vítimas de depressão, paranóia e irritabilidade (MILLER, GOLD & MAHLER, 1991; MINAYO & DESLANDES, 1998; GOLDSTEIN, 1985)

Em estudo realizado sobre uso de cocaína em São Paulo, Nappo (1999) descreve que quase todos os entrevistados concordaram que o *crack* gera violência e agressividade. Contudo, afirmaram que a causa desse comportamento não ocorre quando o usuário está consumindo a droga, ao contrário, nessa hora revelaram medo. Mas no momento da falta da droga, ou seja, na "fissura", é que a agressividade ocorre. A necessidade compulsiva de uso de *crack* leva muitas vezes o usuário a cometer crimes para obter a droga.

Segundo Passos & Camacho (1998), em estudo com indivíduos em tratamento de dependência a drogas, citam que 32% dos pacientes referiram prática de atos ilícitos e 13% já haviam sido presos. Na história familiar desses pacientes destacavam-se os seguintes fatos: dependência de álcool (25% dos casos); dependência de outras drogas (13%) e distúrbios psiquiátricos (13%). Nesse mesmo estudo foi verificado que em 79% do total de casos a droga predominante no diagnóstico de dependência foi a cocaína.

Ferreira Filho *et al.* (2003) em estudo com dependentes de cocaína hospitalizados também relatam maior marginalidade dos usuários, onde mais da metade dos indivíduos estudados já haviam sido detidos por causa da droga. Os autores dessa pesquisa concluem que pelo grande número de internações hospitalares por dependência na Grande São Paulo, o uso de drogas pela população menos favorecida vem se agravando nos últimos anos, principalmente mediante o uso de *crack*, sendo esses usuários freqüentemente presos, aumentando os índices de violência e criminalidade.

Através da comparação entre os resultados obtidos nessa pesquisa com a realizada anteriormente em São Paulo (TOLEDO, 1999), foi possível verificar que os valores encontrados foram menores. Em São Paulo, foram analisadas 36 amostras de indivíduos vítimas de morte violenta, onde 47,2% apresentaram resultados positivos para cocaína (Toledo, 1999) e nesse estudo, do total de amostras analisadas (n=42), 14,3% foram positivas para cocaína.

No estudo realizado em São Paulo, em relação aos homicídios, entre os 17 indivíduos que apresentaram resultados positivos para benzoilecgonina, 13 foram vítimas de homicídio, 3 de acidente e 1 de suicídio. Dentre os casos de homicídio estudados (n=15), 61,90% foram positivos para cocaína (TOLEDO, 1999). Na região de Bragança Paulista, as vítimas de homicídio que apresentaram resultados positivos para cocaína representam 38,5% do total de casos de homicídios estudados.

Alguns fatores devem ser considerados. Os municípios da Região Bragantina ainda proporcionam melhor qualidade de vida do que grandes centros urbanos, como a cidade de São Paulo, onde a violência urbana é decorrente da desigualdade social, da urbanização desordenada, da intensa migração, gerando moradias inadequadas e altos índices de desemprego (BARATA, RIBEIRO & MORAES, 1999).

Nas regiões metropolitanas, são relevantes a consolidação do crime organizado em torno do tráfico de drogas, o aumento da população que vive e trabalha nas ruas,

compelida pelo aumento da pobreza absoluta nessas regiões, e a existência dos grupos de extermínio (MACEDO *et.al.*, 2001).

No estudo, não foi possível realizar análise estatística que estabelecesse relação entre os resultados positivos para cocaína e o perfil das vítimas de morte violenta, devido ao número de amostras estudadas. Desse modo, foi realizada uma análise qualitativa dos dados.

Para algumas variáveis, foi realizado o teste do qui-quadrado com 95% de significância dos resultados. Entre os resultados positivos para cocaína e o mês de ocorrência, não foi possível realizar a análise, pois no mês de março não houve nenhum resultado positivo, sendo impossível agrupar os dados. Entre resultados positivos e idade ($X^2 = 0,8766$; $gl=2$; $P=0,6451$), profissão ($X^2=1,620$, $gl=1$; $P=0,2030$) e natureza jurídica ($X^2= 2,689$; $gl=1$; $P=0,1011$), os valores obtidos não foram significantes, já que os valores de P foram menores que os valores de X^2 .

Considerando o total de amostras e os resultados positivos, se fossem analisadas todas as mortes violentas ocorridas na região bragantina no período, com 95% de confiança, seria encontrado resultados positivos para cocaína entre 4 e 25% dos casos.

Estes números são significativos, pois apesar dos resultados nesse estudo serem menores do que aqueles obtidos em outros trabalhos foi constatado que o uso de cocaína e outras drogas é um problema que também existe na região bragantina e pode contribuir para o aumento da violência.

Medidas preventivas, não só em relação aos aspectos sociais, familiares e de saúde, mas no âmbito da segurança pública devem ser tomadas, já que foi possível verificar que as mortes violentas ocorridas na região podem estar relacionadas ao uso de substâncias psicoativas, como a cocaína.

Verificou-se que existem poucos trabalhos sobre o assunto, principalmente no que diz respeito da utilização da análise de amostras biológicas, para verificar uma possível relação com o uso de drogas. As análises toxicológicas podem ter um papel fundamental no esclarecimento das mortes violentas, e sua solicitação nesses casos deveria ocorrer de forma mais dinâmica para que realmente fossem utilizadas com finalidade forense, auxiliando nas questões jurídicas e legais.

De acordo com os resultados desse trabalho, foi possível demonstrar de forma inequívoca, que a solicitação das análises toxicológicas podem contribuir para a investigação *postmortem*.

Pesquisas semelhantes deveriam ser realizadas em outras regiões do Estado e do País, pois através desse estudo, foi possível constatar que as análises toxicológicas em cabelo e/ou urina de indivíduos vítimas de morte violenta, além de esclarecer questões sobre os fatos ocorridos sobre as causas da morte, podem auxiliar no levantamento de informações sobre mortes por causas externas, e principalmente propor ações mais concretas para tentar minimizar o problema, já que a maioria das vítimas de morte violenta são indivíduos jovens.

8. CONCLUSÕES

Diante dos resultados obtidos no presente trabalho, pode-se concluir que:

- Nos indivíduos vítimas de morte violenta, amostras de cabelo foram obtidas com maior facilidade do que as amostras de urina.
- A utilização da técnica de microextração em fase sólida (SPME) reduziu significativamente o tempo de análise realizada para identificar cocaína benzoilecgonina e cocaetileno no cabelo das vítimas de morte violenta.
- A distribuição das mortes violentas ocorridas entre os indivíduos submetidos ao estudo foi: 40% acidentes, 31% homicídios, 22% suicídios e 7% afogamentos.
- Do total dos indivíduos submetidos ao estudo, 14,3% apresentaram resultados positivos para cocaína, 9,5% para benzoilecgonina e 7,2% para cocaetileno.
- Do total dos casos de homicídios estudados, foi verificado que 38% dos indivíduos eram usuários de cocaína.
- O perfil sociodemográfico estabelecido para os indivíduos vítimas de morte violenta foi: sexo masculino, branco, solteiro, faixa etária de 21 a 30 anos e empregados.

- Com base nos resultados do estudo, se fossem analisadas todas as mortes violentas ocorridas na região de Bragança Paulista no período, com 95% de confiança, seriam encontrados resultados positivos para cocaína entre 4 e 25% dos casos.
- As análises toxicológicas podem ter um papel fundamental para verificar o envolvimento de drogas nas mortes violentas.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMBRUSTER, D.A.; TILLMAN, M.D.; HUBSS, L.M. Limit of detection (LOD)/limit of quantitation (LOQ): comparison of the empirical and the statistical methods exemplified with GC-MS assays of abused drugs. *Clin. Chem.*, Washington, v.40, n.7, p.1233-1238, 1994.
- ASSELBORN, G.; YEGLES, M.; WENNIG, R. Chronic multiple drugs abuse with suicidal endpoint: hair and other tissue findings. In: ANNUAL MEETING OF THE INTERNATIONAL ASSOCIATION OF FORENSIC TOXICOLOGISTS, 35, Padova, 1997. *Proceedings*. Padova: University of Padova, 1997. p.141-145.
- BÁEZ, H.; CASTRO, M.M.; BENAVENTE, M.A.; KINTZ, P.; CIRIMELE, V.; CAMARGO, C.; THOMAS, C. Drugs in prehistory: chemical analysis of ancient human hair. *Forensic Sci. Int.*, Amsterdam, v.108, p.173-179, 2000.
- BARATA, R.B.; RIBEIRO, M.C.S.A.; GUEDES, M.B.L.S.; MORAES, J.C. Intra-urban differentials in death rates from homicide in the city of São Paulo, Brazil, 1988-1994. *Soc. Sci. Med.*, Oxford, v.47, n.1, p.19-23, 1998.
- BARATA, R.B.; RIBEIRO, M.C.S.A.; MORAES, J.C. Desigualdades sociais e homicídios em adolescentes e adultos jovens na cidade de São Paulo em 1995. *Rev. Bras. Epidemiol.*, São Paulo, v.2, n.1/2, p.50-99, 1999.

BAUMGARTNER, W.A.; HILL, V.A. Sample preparation techniques. *Forensic Sci. Int.*, Amsterdam, v.63, n.1/3, p.121-135, 1993.

BEATO FILHO, C.C.B.; ASSUNÇÃO, R.M.; SILVA, B.F.A.; MARINHO, F.C.; REIS, I.A.; ALMEIDA, M.C.M. Conglomerados de homicídios e o tráfico de drogas em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, de 1995 a 1999. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v.17, n.5, p.1163-1171, 2001.

BLANK, D.L.; KIDWELL, D.A. Decontamination procedures for drugs of abuse in hair: are they sufficient? *Forensic Sci. Int.*, Amsterdam, v.70, n.1/3, p.13-38, 1995.

BOST, R.O. Hair analysis-perspectives and limits of a proposed forensic method of proof: a review. *Forensic Sci. Int.*, Amsterdam, v.63, n.1/3, p.31-42, 1993.

BOURLAND, J.A.; HAYES, E.F.; KELLY, R.C.; SWEENEY, S.A.; HATAB, M.M. Quantitation of cocaine, benzoylecgonine, cocaethylene, methylecgonine, and norcocaine in human hair by positive ion chemical ionization (PICI) gas chromatography-tandem mass spectrometry. *J. Anal. Toxicol.*, Niles, v.24, n.7, p.489-495, 2000.

BUDD, R.D. Cocaine abuse and violent death. *Am. J. Drug Alcohol Abuse*, New York, v.15, n.4, p.375-382, 1989.

BURCHFIELD, D.J.; TEBBETT, I.R.; ANDERSON, K.J. Elimination of cocaine by pregnant sheep following single or multiple exposures. *Toxicol. Sci.*, Cary, v.63, p.157-159, 2001.

CAIRNS, T.; KIPPENBERGER, D.J.; GORDON, A.A.M. Hair analysis for detection of drugs abuse. In: WONG, S.H.Y.; SUNSHINE, I. *Handbook of analytical therapeutic drug monitoring and toxicology*. Boca Raton: CRC Press, 1997. p.237-251.

- CAMARGO, J.B.M. *Mortalidade por causas externas no Estado de São Paulo e suas regiões*. São Paulo, 2002. 227p. Tese de Doutorado - Faculdade de Saúde Pública - Universidade de São Paulo.
- CAMPOS, S.V. *Avaliação da exposição à cocaína através da análise toxicológica em unha*. São Paulo, 2002. 120p. Dissertação de Mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo.
- CARLINI, E.A.; GALDUROZ, J.C.F.; NOTO, A.R.; NAPPO, S.A. *Levantamento domiciliar sobre o uso de drogas psicotrópicas no Brasil, 2001*. São Paulo: UNIFESP, Departamento de Psicobiologia, 2001. 380p.
- CARLINI, E.A.; GALDUROZ, J.C.F.; NOTO, A.R.; NAPPO, S.A.; LIMA, E., ADIALA, J.C. Revisão – Perfil de uso da cocaína no Brasil. *J. Bras. Psiquiatr.*, São Paulo, v.44, n.6, p.287-306, 1995.
- CASSANI, M.; DA RE, N.; GIULIANI, L.; SESANA, F. Experience with hair testing in the clinical biochemistry laboratory of Ca'Granda Niguarda Hospital, Milan, Italy. *Forensic Sci. Int.*, Amsterdam, v.84, n.1/3, p.17-84, 1997.
- CAZENAVE, S.O.S. *Prevalência do uso de drogas na região de Campinas*. São Paulo, 1999. 105p. Tese de Doutorado - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo.
- CHASIN, A.A.M. *Cocaína e cocaetileno: influência do etanol nas concentrações de cocaína em sangue humano post mortem*. São Paulo, 1996. 141p. Tese de Doutorado - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo.
- CHASIN, A.A.M.; MÍDIO, A.F. Exposição humana à cocaína e ao cocaetileno: disposição e parâmetros toxicocinéticos. *Rev. Farm. Bioquim. Univ. São Paulo*, São Paulo, v.33, n.1, p.1-12, 1997.

- CHESNAIS, J.C. Violent deaths in the world. *Population et Sociétés*, Paris, n.395, p.1-4, 2003.
- CHIAROTTI, M. Overview on extraction procedures. *Forensic Sci. Int.*, Amsterdam, v.63, n.1/3, p.161-170, 1993.
- CIRIMELE, V.; KINTZ, P.; MANGIN, P. Comparison of different extraction procedures for drugs in hair of drug addicts. *Biomed. Chromatogr.*, Bognor Regis, v.10, p.179-182, 1996.
- CIRIMELE, V.; KINTZ, P.; DUMESTRE, V.; GOULLÉ, J.P.; LUDES, B. Identification of ten corticosteroids in human hair by liquid chromatography-ion spray mass spectrometry. *Forensic Sci. Int.*, Amsterdam, v.107, n.1/3, p.381-388, 2000.
- CIRIMELE, V.; KINTZ, P.; MANGIN, P. Drug concentrations in human hair after bleaching. *J. Anal. Toxicol.*, Niles, v.19, n.5, p.331-332, 1995.
- CLAUWAERT, K.M.; BOCXLAER, J.F.; LAMBERT, W.E.; LEENHEER, A.P. Segmental analysis for cocaine and metabolites by HPLC in hair of suspected drug overdose cases. *Forensic Sci. Int.*, Amsterdam, v.110, p.157-166, 2000.
- COLÓN, H.M.; ROBLES, R.R.; SHAI, H. The validity of drugs use self-reports among hard core drug users in a household survey in Puerto Rico: comparison of survey responses of cocaine and heroin use with hair tests. *Drug Alcohol Depend.*, Amsterdam, v.67, p.269-279, 2002.
- CONE, E.J. Legal, workplace, and treatment drug testing with alternate biological matrices on a global scale. *Forensic Sci. Int.*, Amsterdam, v.121, p.7-15, 2001.

- CONE, E.J. Mechanisms of drug incorporation into hair. *Ther. Drug. Monit.*, Hagerstown, v.18, n.4, p.438-443, 1996.
- CONE, J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cocaine. *J. Anal. Toxicol.*, Niles, v.19, n.6, p.459-478, 1995.
- CROCE, D.; CROCE Jr., D. Tanatologia forense. In: _____. *Manual de medicina legal*. 4.ed. São Paulo: Saraiva, 1998. p.374.
- DeLAUDER, S.F.; KIDWELL, D.A. The incorporation of dyes into hair as a model for drug binding. *Forensic Sci. Int.*, Amsterdam, v.107, n.1/3, p.93-104, 2000.
- DEVEAUX, M.; KINTZ, P.; GOULLÉ, J.P.; BESSARD, J.; PÉPIN, G.; GOSSET, D. The hair analysis proficiency testing of the French Society of Analytical Toxicology. *Forensic Sci. Int.*, Amsterdam, v.107, n.1/3, p.389-394, 2000.
- DUNN, J.; LARANJEIRA, R. Cocaine – profiles, drugs histories, and patterns of use of patients from Brazil. *Subst. Use Misuse*, Monticello, v.34, n.11, p.1527-1548, 1999.
- ESER, H.P.; PÖTSCH, L.; SKOPP, G.; MOELLER, M.R. Influence of sample preparation on analytical results: drug analysis (GC/MS) on hair snippets versus hair powder using various extraction methods. *Forensic Sci. Int.*, Amsterdam, v.84, n.1/3, p.271-279, 1997.
- FERREIRA, E.M.; MARTINI, R.K. Cocaína: lendas, história e abuso. *Rev. Bras. Psiquiatr.*, São Paulo, v.23, n.2, p.96-99, 2001.
- FERREIRA FILHO, O.F.; TURCHI, M.D.; LARANJEIRA, R.; CASTELO, A. Perfil sociodemográfico e de padrões de uso entre dependentes de cocaína hospitalizados. *Rev. Saúde Pública*, São Paulo, v.37, n.6, p.751-759, 2003.

- FERRI, C.P.; GOSSOP, M. Route of cocaine administration: patterns of use and problems among a brazilian sample. *Addict. Behav.*, Oxford, v.24, n.6, p.815-821, 1999.
- FERRI, C.P.; LARANJEIRA, R.R.; SILVEIRA, D.X.; DUNN, J.; FORMIGONI, M.L.O.S. Aumento da procura de tratamento por usuários de crack em dois ambulatorios na cidade de São Paulo, nos anos de 1990 a 1993. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, São Paulo, v.43, n.1, p.25-28, 1997.
- FORSTER, M.K.; TANNHAUSER, M.; BARROS, H.M.T. Drugs use among street children in southern Brazil. *Drug Alcohol Depend.*, Amsterdam, v.43, p.57-62, 1996.
- FRANÇA, G.V. Traumatologia médico-legal. In: _____. *Medicina legal*. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. p.64-158.
- FREIRE, J.J.B.; NITRINI, S.M.O.O.; TOLEDO, F.C.P.; HABERKORN, S.; CARNEIRO, L.J.; GUERRO, F.A.; VANNI, J.; COSTA, A.S. Estudo retrospectivo das mortes violentas na região de Bragança Paulista no período de 1991 a 1998. *Direito-USF*, Bragança Paulista, v.16, n.2, p.221-227, 1999.
- FRITCH, D.; GROCE, Y.; RIEDERS, F. Cocaine and some of its products in hair by RIA and GC/MS. *J. Anal. Toxicol.*, Niles, v.16, n.2, p.112-114, 1992.
- GALDURÓZ, J.C.F.; NOTO, A.R.; CARLINI, E.A. *IV Levantamento sobre o uso de drogas entre estudantes de 1º e 2º graus em dez capitais brasileiras, 1997*. São Paulo: UNIFESP, Departamento de Psicobiologia, 1997. 130p.
- GALEA, S.; AHERN, J.; TARDIFF, K.; LEON, A.; VLAHOV, D. Drugs and firearm deaths in New York city, 1990-1998. *J. Urban Health*, Cary, v.79, n.1, p.70-85, 2002.

- GAWRYSZEWSKI, V.P.; JORGE, M.H.P.M. Mortalidade violenta no município de São Paulo nos últimos 40 anos. *Rev. Bras. Epidemiol.*, São Paulo, v.3, n.1/3, p.50-69, 2000.
- GIROD, C.; STAUB, C. Analysis of drugs of abuse in hair by automated solid-phase extraction, GC/EI/MS and GC ion trap/CI/MS. *Forensic Sci. Int.*, Amsterdam, v.107, p.261-271, 2000.
- GOLDSTEIN, P.J. The drugs / violence nexus. *J. Drug Issues*, Tallahassee, v.15, p.493-503, 1985.
- GREVE, J.M.D. Álcool amplia os acidentes e a violência geral. *Pesquisa FAPESP*, São Paulo, v.27, p.38-39, 2000.
- GRUSZECKI, A.C.; ROBINSON, C.A.; EMBRY, J.H.; DAVIS, G.G. Correlation of the incidence of cocaine and cocaethylene hair and posmortem biologic samples. *Am. J. Forensic Med. Pathol.*, New York, v.21, n.2, p.166-171, 2000.
- GUIMARÃES, I.M. *Determinação do período de detecção de benzoilecgonina urinária em usuários de cocaína por imunofluorescência polarizada*. São Paulo, 1998.107p. Dissertação de Mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo.
- HALL, B.J.; PARIKH, A.R.; BRODBELT, J.S. Aqueous phase hexylchloroformate derivatization and solid phase microextraction determination of benzoylecgonine in urine by gas chromatography-quadrupole ion trap mass spectrometry. *J. Forensic Sci.*, West Conshohocken, v.44, n.3, p.527-534, 1999.
- HARKEY, M.R. Anatomy and physiology of hair. *Forensic Sci. Int.*, Amsterdam, v.63, n.1/3, p.9-18, 1993.

- HARRISON, R.J.; CONNOR, D.F.; NOWAK, C.; MELLONI, R.H. Chronic low-dose cocaine treatment during adolescence facilitates aggression in hamsters. *Physiol. Behav.*, New York, v.69, p.555-563, 2000.
- HENDERSON, G.L. Mechanisms of drug incorporation into hair. *Forensic Sci. Int.*, Amsterdam, v. 63, n.1/3, p.19-29, 1993.
- HENDERSON, G.L.; HARKEY, M.R.; ZHOU, C.; JONES, R.T.; JACOB, P. Incorporation of isotopically labeled cocaine into human hair: race as a factor. *J. Anal. Toxicol.*, Niles, v.22, n.2, p.156-165, 1998.
- HUESTIS, M.A. Judicial acceptance of hair tests for substances of abuse in the united states courts: scientific, forensic, and ethical aspects. *Ther. Drug Monit.*, New York, v.18, n.4, p.456-459, 1996.
- HUESTIS, M.A.; CONE, E.J. Alternative testing matrices. In: KARCH, S.B., ed. *Drug abuse handbook*. Boca Raton: CRC Press, 1998. p.799-839.
- JEFFCOAT, A.R.; REYS, P.M.; HILL, J.M.; SADLER, B.M.; COOK, C.E. Cocaine disposition in humans after intravenous injection, nasal insufflation (snorting) or smoking. *Drug. Metab. Dispos.*, Bethesda, v.17, p.153-159, 1989.
- JOHANSON, C.E.; FISCHMAN, M.W. The pharmacology of cocaine to its abuse. *Pharmacol. Rev.*, Bethesda, v.41, n.1, p.3-52, 1989.
- JORGE, M.H.P.M.; GOTLIEB, S.L.D.; LAURENTI, R. O sistema de informações sobre mortalidade: problemas e propostas para o seu enfrentamento. II. Mortes por causa externas. *Rev. Bras. Epidemiol.*, São Paulo, v.5, n.2, p.212-223, 2002.

- JUAREZ, F.; MEDINA-MORA, E.; BERENZON, S.; VILLATORO, J.A.; CARRENO, S.; LOPEZ, E.K.; GALVAN, J.; ROJAS, E. Antisocial behavior: its relation to selected sociodemographic variables and alcohol and drug use among Mexican students. *Subst. Use Misuse*, Monticello, v.33, n.7, p.1437-1459, 1998.
- JUNTING, L.; PENG, C.; SUZUKI, O. Solid-phase microextraction (SPME) of drugs and poisons from biological samples. *Forensic Sci. Int.*, Amsterdam, v.97, p.93-100, 1998.
- JURADO, C.; SACHS, H. Proficiency test for the analysis of hair for drugs of abuse, organized by the Society of Hair Testing. *Forensic Sci. Int.*, Amsterdam, v.133, n.1/2, p.175-178, 2003.
- KATIKANENI, L.D.; SALLE, F.R.; HULSEY, T.C. Neonatal hair analysis for benzoylecgonine: a sensitive and semiquantitative biological marker for chronic gestacional cocaine exposure. *Biol. Neonate*, Basel, v.81, n.1, p.29-37, 2002.
- KELLY, R.C.; MIECZKOWSKI, T.; SWEENEY, S.A.; BOURLAND, J.A. Hair analysis for drugs of abuse. Hair color and race differentials or systematic differences in drug preferences? *Forensic Sci. Int.*, Amsterdam, v.107, n.1/3, p.63-86, 2000.
- KIDWELL, D.A.; BLANCO, M.A.; SMITH, F.P. Cocaine detection in a university population by hair analysis and skin swab testing. *Forensic Sci. Int.*, Amsterdam, v.84, n.1/3, p.75-86, 1997.
- KIDWELL, D.A.; LEE, E.H.; DeLAUDER, S.F. Evidence for bias in hair testing and procedures to correct bias. *Forensic Sci. Int.*, Amsterdam, v.107, n.1/3, p.39-61, 2000.

- KINTZ, P.; CIRIMELE, V.; SENGLER, C.; MANGIN, P. Testing human hair and urine for anhidroecgonine methyl-ester, a pyrolysis product of cocaine. *J. Anal. Toxicol.*, Niles, v.19, n.6, p.479-482, 1995.
- KINTZ, P.; MANGIN, P. What constitutes a positive result in hair analysis: proposal for the establishment of cut-off values. *Forensic Sci. Int.*, Amsterdam, v.70, n.1/3, p.3-11, 1995.
- KINTZ, P. Drug testing in addicts: a comparison between urine, sweat, and hair. *Ther. Drug Monit.*, New York, v.18, n.4, p.450-455, 1996.
- KLEIN, J.; KARASKOV, T.; KOREN, G. Clinical applications of hair testing for drugs of abuse: the Canadian experience. *Forensic Sci. Int.*, Amsterdam, v.107, n.1/3, p.281-288, 2000.
- KODATO, S.; SILVA, A.P.S. Homicídios de adolescentes: refletindo sobre alguns fatores associados. *Psicol.: Reflexão Crit.*, v.13, n.3, p.507-515, 2000.
- KOREN, G.; KLEIN, J.; FORMAN, R.; GRAHAM, K. Hair analysis of cocaine: differentiation between systemic exposure and external contamination. *J. Clin. Pharmacol.*, Thousand Oaks, v.32, n.7, p.671-675, 1992.
- KOREN, G.; KLEIN, J.; McMARTIN, K. Diagnosing intrauterine exposure to cocaine by hair testing: six years of clinical use. *Ther. Drug. Monit.*, Hagerstown, v.20, n.5, p.478-480, 1998.
- KUMAZAWA, T.; WATANABE, K.; SATO, K.; SENO, H.; ISHII, A.; SUZUKI, O. Detection of cocaine in human urine by solid-phase microextraction and capillary gas chromatography with nitrogen-phosphorus detection. *Jpn. J. Forensic Toxicol.*, Kanazawa, v.13, p.207-210, 1995.

- LEITE, M.C.; SEGAL, A.; CABRAL, A.C.J. Complicações médicas do consumo de cocaína. In: LEITE, M.C.; ANDRADE, A.G: *Cocaína e crack*. Porto Alegre: Artmed, 1999. p.97-110.
- LEITE, M.C.; RAMADAN, Z.B.A.; ALVES, T.C.T.F. Co-morbidade entre cocaína e outros transtornos psiquiátricos. In: LEITE, M.C.; ANDRADE, A.G. *Cocaína e crack*. Porto Alegre: Artmed, 1999. p.185-203.
- LEWIS, D.; MOORE, C.; MORRISSEY, P.; LEIKIN, J. Determination of drug exposure using hair: application to child protective cases. *Forensic Sci. Int.*, Amsterdam, v.84, n.1/3, p.123-128, 1997.
- LIPTON, D.S.; JOHNSON, B.D. Smack, crack, and score: two decades of NIDA-funded drugs and crime research at NDRI 1974-1994. *Subst. Use Misuse*, Monticello, v.33, n.9, p.1779-1815, 1998.
- LOPES, A.L.; VALENTE, A.L.P.; AUGUSTO, F. Microextração em fase sólida. *Rev. Analytica*, São Paulo, n.1, p.25-31, 2002.
- LORD, H.; PAWLISZYN, J. Microextraction of drugs. *J. Chromatogr., A*, Amsterdam, v.902, p.17-63, 2000.
- LUTHAR, S.S.; GLICK, M.; ZIGLER, E.; ROUSANVILLE, B.J. Social competence among cocaine abusers: moderating of comorbid diagnosis and gender. *Am. J. Drug. Alcohol Abuse*, New York, v.19, p.238-298, 1993.
- MACEDO, A.C.; PAIM, J.S.; SILVA, L.M.V.; COSTA, M.C.N. Violência e desigualdade social: mortalidade por homicídios e condições de vida em Salvador, Brasil. *Rev. Saúde Pública*, São Paulo, v.35, n.6, p.515-522, 2001.

- MARTIN, C.C.S.; MELKI, J.A.D.; GUIMARÃES, M.A. Assessment of methods of homicides in a Brazilian city: a preliminary study. *Forensic Sci. Int.*, Amsterdam, v.106, n.1, p.19-25, 1993.
- MAURER, H.H. Liquid chromatography mass spectrometry in forensic and clinical toxicology. *J. Chromatogr., B: Anal. Technol. Biomed. Life Sci.*, Amsterdam, v.713, n.1, p.3-25, 1998.
- McGINNIS, J.M.; FOEGE, W.H. Mortality and morbidity attributable to use of addictive substances in the United States. *Proc. Assoc. Am. Physicians*, Cambridge, v.111, n.2, p.109-118, 1999.
- MÍDIO, A.F.; SILVA, O.A.; BEI, M.C.; LIMA, I.V. Cocaine hydrochloride content and adulterants in street samples seized in the city of São Paulo, Brazil. In: SOFT/TIAFT. Albuquerque, 1998. *Program and Abstracts*. Albuquerque: Society of Forensic Toxicologists, International association of forensic Toxicologists, 1998. p.167 Abstr.
- MIECZKOWSKI, T.; MUMM, R.; CONNICK, H. A research note: analysis of RIA and GC/MS split hair samples from the New Orleans pretrial diversion program. *Forensic Sci. Int.*, Amsterdam, v.84, n.1/3, p.67-73, 1997.
- MIECZKOWSKI, T.; NEWEL, R. Statistical examination of hair color as a potential biasing factor in hair analysis. *Forensic Sci. Int.*, Amsterdam, v.107, n.1/3, p.13-38, 2000.
- MILLER, M.L.; DONNELLY, B.; MARTZ, R.M. The forensic application of hair testing for drugs of abuse. *NIDA Res. Monogr.*, Rockville, v.167, p.146-160, 1997.
- MILLER, N.S.; GOLD, M.S.; MAHLER, J.C. Violent behaviors associated with cocaine use: possible pharmacological mechanisms. *Int. J. Addict.*, New York, v.26, n.10, p.1077-1088, 1991.

- MINAYO, M.C.S.; DESLANDES, S.F. The complexity of relations between drugs, alcohol, and violence. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v.14, n.1, p.35-42, 1998.
- MOELLER, M.R. Drug detection in hair by chromatographic procedures. *Anal. Technol. Biomed. Life Sci, B: Biomed. Appl.*, Amsterdam, v.580, n.1/2, p.125-134, 1992.
- MOELLER, M.R. Hair analysis as evidence in forensic science. *Ther. Drug Monit.*, New York, v.18, n.4, p.444-449, 1996.
- MONTAGNA, M.; STRAMESI, C.; VIGNALI, C.; GROPPI, A.; POLETTINI, A. Simultaneous hair testing for opiates, cocaine, and, metabolites by GC-MS: a survey of applicants for driving licenses with a history of drug use. *Forensic Sci. Int.*, Amsterdam, v.107, n.1/3, p.157-167, 2000.
- NAKAHARA, Y.; TAKAHASHI, K.; IKURA, R. Hair analysis for drugs of abuse. X: effect of physicochemical properties of drugs on the incorporation rates into hair. *Biol. Pharm. Bull.*, Tokyo, v.18, n.9, p.1223-1227, 1995.
- NAKAHARA, Y. Hair analysis for abused and therapeutic drugs. *J. Chromatogr., B: Anal. Technol. Biomed. Life Sci.*, Amsterdam, v.733, n.1/2, p.161-180, 1999.
- NAPPO, S.A. Análise qualitativa do uso de cocaína: um estudo em São Paulo. In: LEITE, M.C.; ANDRADE, A.G. *Cocaína e crack*. Porto Alegre: Artmed, 1999. p.205-225.
- NAPPO, S.A.; GÁLDUROS, J.C.F.; NOTO, A.R. Crack use in São Paulo. *Subst. Use Misuse*, Monticello, v.31, n.5, p.565-579, 1996.
- NORONHA, J. Violência, a epidemia do início do século. *Ser Med.*, São Paulo, v.18, n.2, p.12-13, 2001.

- O'BRIEN, C.P. Dependência e uso abusivo de drogas. In: HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E.; MOLINOFF, P.B.; RUDDON, R.W.; GILMAN, A.G., eds. *Goodman & Gilman as bases farmacológicas da terapêutica*. 9.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. p.405-420.
- OFFIDANI, C.; STRANO-ROSSI, S.; CHIAROTTI, M. Improved enzymatic hydrolysis of hair. *Forensic Sci. Int.*, Amsterdam, v.63, n.1/3, p.171-174, 1993.
- OSTERLOCH, J. Testing for drugs of abuse: pharmacokinetics considerations for cocaine in urine. *Clin. Pharmacokinet.*, Auckland, v.25, n.5, p.355-361, 1993.
- PASSOS, S.R.L.; CAMACHO, L.A.B. Características da clientela de um centro de tratamento para dependência de drogas. *Rev. Saúde Pública*, São Paulo, v.32, n.1, p.64-71, 1998.
- PATERSON, S.; McLACHLAN-TROUP, N.; CORDERO, R.; DOHNAL, M.; CARMAN, S. Qualitative screening for drugs of abuse in hair using GC-MS. *J. Anal. Toxicol.*, Niles, v.25, n.3, p.203-208, 2001.
- PEAT, M.; DAVIS, A.E. Analytical considerations and approaches for drugs. In: KARCH, S.B., ed. *Drug abuse handbook*. Boca Raton: CRC Press, 1998. p.751-763.
- PENNINGS, E.J.M.; LECESSE, P.; WOLFF, F.A. Effects of concurrent use of alcohol and cocaine. *Addiction*, London, v.97, p.773-783, 2002.
- PÉPIN, G.; GAILLARD, Y. Concordance between self-reported drug use and findings in hair about cocaine and heroin. *Forensic Sci. Int.*, Amsterdam, v.84, n.1/3, p.37-41, 1997.

PICHINI, S.; ALTIERI, I.; PELEGRINI, M.; PACIFICI, R.; ZUCCARO, P.; OTTAVIANO, V.; FURNARI, C. Evaluating some extraction procedures for opiates from human hair. In: ANNUAL MEETING OF INTERNATIONAL ASSOCIATION OF FORENSIC TOXICOLOGISTS, 35, Padova, 1997. *Proceedings*. Padova, University of Padova, 1997. p.665-670.

PÖTSCH, L.; SKOPP, G.; MOELLER, M.R. Biochemical approach on the conservation of drug molecules during hair fiber formation. *Forensic Sci. Int.*, Amsterdam, v.84, n.1/3, p.25-35, 1997.

POZEBON, D.; DRESSLER, V.L.; CURTIUS, A.J. Análise de cabelo: uma revisão dos procedimentos para a determinação de elementos traço e aplicações. *Quim. Nova*, São Paulo, v.22, n.6, p.838-846, 1999.

PRAGST, F.; SIEGEL, K.; SPORKET, F.; BOHNENKAMP, M. Are there possibilities for the detection of chronically elevated alcohol consumption by hair analysis? A report about the state of investigation. *Forensic Sci. Int.*, Amsterdam, v.107, n.1/3, p.201-223, 2000.

QUEIROZ, S.; ANDRADE, A.G. Uso de cocaína entre estudantes universitários. In: LEITE, M.C.; ANDRADE, A.G. *Cocaína e crack*. Porto Alegre: Artmed, 1999. p.175-183.

QUEIROZ, S.C.N.; COLLINS, C.H.; JARDIM, I.C.S.F. Métodos de extração e/ou concentração de compostos encontrados em fluidos biológicos para posterior determinação cromatográfica. *Quim. Nova*, v.24, n.1, p.68-76, 2001.

QUINTELA, O.; BERMEJO, A.M.; TABERNEIRO, M.J.; STRANO-ROSSI, S.; CHIAROTTI, M.; LUCAS, A.C.S. Evaluation of cocaine, amphetamines and cannabis use in university students through hair analysis: preliminary results. *Forensic Sci. Int.*, Amsterdam, v.107, n.1/3, p.281-288, 2000.

REID, R.W.; O'CONNOR, M.S.; CRAYTON, M.D. The in vitro differential binding of benzoilecgonine to pigmented human hair samples. *J. Toxicol., Clin. Toxicol.*, Monticello, v.32, n.4, p.405-410, 1994.

REID, W.R.; O'CONNOR, F.L.; DEAKIN, A.G.; IVERY, D.M.; CRAYTON, J.W. Cocaine and metabolites in human hair: pigmentary relationship. *J. Toxicol., Clin. Toxicol.*, Monticello, v.34, n.6, p.685-690, 1996.

RIVIER, L. Is there a place for hair analysis in doping controls? *Forensic Sci. Int.*, Amsterdam, v.107, n.1/3, p.309-323, 2000.

ROTHER, M.; PRAGST, F.; THOR, S.; HUNGER, J. Effect of pigmentation on the drug deposition in hair of grey-haired subjects. *Forensic Sci. Int.*, Amsterdam, v.84, n.1/3, p.53-60, 1997.

SACHS, H. History of hair analysis. *Forensic Sci. Int.*, Amsterdam, v.84, n.1/3, p.7-16, 1997.

SACHS, H.; DRESSLER, U. Detection of THCCOOH in hair by MSD-NCI after HPLC clean-up. *Forensic Sci. Int.*, Amsterdam, v.107, n.1/3, p.239-247, 2000.

SACHS, H.; KINTZ, P. Testing for drugs in hair: critical review of chromatographic procedures since 1992. *J. Chromatogr., B: Anal Technol. Biomed. Life Sci.*, Amsterdam, v.713, p.147-161, 1998.

SAVITZ, D.A.; HENDERSON, L.; DOLE, N.; HERRING, A.; WILKINS, D.G.; ROLLINS, D.; THORP, J.M. Indicators of cocaine exposure and preterm birth. *Obstet. Gynecol.*, New York, v.99, n.3, p.458-465, 2002.

SÃO PAULO. Secretaria de Segurança Pública do Estado de São Paulo. Estatísticas Criminais. Disponível em: <http://www.ssp.sp.gov.br/estatisticas/criminais/regioes>. Acesso em: 10 set. 2003.

SELAVKA, C.M.; RIEDERS, F. The determination of cocaine in hair: a review. *Forensic Sci. Int.*, Amsterdam, v.70, n.1/3, p.155-164, 1995.

SHAH, V.P.; MIDHA, K.K.; DIGHE, S.; MCGILVERAY, I.J.; SKELLY, J.P.; YACOBI, A.; LAYLOFF, T.; VISWANATHAN, C.T.; COOK, C.E.; MCDOWALL, R.D.; PITTMAN, K.A.; SPECTOR, S. Analytical methods validation: bioavailability, bioequivalence and pharmacokinetic studies. *Pharm. Res.*, New York, v.9, n.4, p.588-592, 1992.

SILVA, O.A. Consumo de drogas de abuso no ambiente de trabalho no Brasil. *Rev. Bras. Toxicol.*, São Paulo, v.11, suppl.1, p.7-10, 1999.

SILVA, O.A.; ODO, S.A. Toxicologia da cocaína. In: LEITE, M.C.; ANDRADE, A.G. *Cocaína e crack*. Porto Alegre: Artmed, 1999. p.88-95.

SKENDER, L.; KARACIC, V.; BRCIC, I.; BAGARIC, A. Quantitative determination of amphetamines, cocaine, and opiates in human hair by gas chromatography/mass spectrometry. *Forensic Sci. Int.*, Amsterdam, v.125, p.120-126, 2002.

SKOPP, G.; PÖTSCH, L. MOELLER, M.R. On cosmetically treated hair- aspects and pitfalls of interpretation. *Forensic Sci. Int.*, Amsterdam, v.84, n.1/3, p.43-52, 1997.

SLAWSON, M.H.; WILKINS, D.G.; ROLLINS, D.E. The incorporation of drugs into hair: relationship of hair color and melanin concentration to phencyclidine incorporation. *J. Anal. Toxicol.*, Niles, v.22, n.6, p.406-413, 1998.

SNOW, N.H. Solid-phase microextraction of drugs from biological matrices. *J. Chromatogr., A*, Amsterdam, v.885, p.445-455, 2000.

SOCIETY of hair testing. *Forensic Sci. Int.*, Amsterdam, v.84, n.1/3, p.3-6, 1997.

SPORKET, F.; PRAGST, F. Use of headspace solid-phase microextraction (HS-SPME) in hair analysis for organic compounds. *Forensic Sci. Int.*, Amsterdam, v.107, n.1/3, p.129-148, 2000.

SPRINGFIELD, A.C.; CARTMELL, L.W.; AUFDERHEIDE, A.C.; BUIKSTRA, J.; HO, J. Cocaine and metabolites in the hair of ancient Peruvian coca leaf chewers. *Forensic Sci. Int.*, Amsterdam, v.63, n.1/3, p.269-275, 1993.

STRANO-ROSSI, S.; CHIAROTTI, M. Solid-phase microextraction for cannabinoids analysis in hair na its possible application to other drugs. *J. Anal. Toxicol.*, Niles, v.23, p.7-10, 1999.

SUSSMAN, S.; DENT, C.W.; STACY, A.W.; The association of current stimulant use with demographic, substance use, violence-related, social and interpersonal variables among high risk youth. *Addict. Behav.*, Oxford, v.24, n.6, p.741-748, 1999.

TAGLIARO, F.; ANTONIOLI, C.; DE BATTISTI, Z.; GHIELMI, S.; MARIGO, M. Reversed-phase high-performance liquid chromatographic determination of cocaine in plasma and human hair with direct fluorimetric detection. *J. Chromatogr., A*, Amsterdam, v.674, n.1/2, p.207-215, 1994.

TAGLIARO, F.; SMYTH, W.F.; TURRINA, S.; DEYL, Z.; MARIGO, M. Capillary electrophoresis: a new tool in forensic toxicology: applications and prospects in hair analysis for illicit drugs. *Forensic Sci. Int.*, Amsterdam, v.70, n.1/3, p.93-104, 1995.

TAGLIARO, F.; VALENTINI, R.; ANETTO, G.; CRIVELLENTI, F.; CARLI, G.; MARIGO, M. Hair analysis by using radioimmunoassay, high-performance liquid chromatography and capillary electrophoresis to investigate chronic exposure to

heroin, cocaine, and/or ecstasy in applicants for driving licences. *Forensic Sci. Int.*, Amsterdam, v.107, n.1/3, p.121-128, 2000. -

THEODORIDIS, G.; KOSTER, E.H.M.; JONG, G.J. Solid-phase microextraction for the analysis of biological samples. *J. Chromatogr., B: Anal Technol. Biomed. Life Sci.*, Amsterdam, v.745, p.49-82, 2000.

THIEME, D.; GROSSE, J.; SACHS, H.; MUELLER, R.K. Analytical strategy for detecting doping agents in hair. *Forensic Sci. Int.*, Amsterdam, v.107, n.1/3, p.335-345, 2000.

TOLEDO, F.C.P.; FREIRE, J.J.B.; HARBERKORN, S.; NITRINI, S.M.O.O.; RODRIGUES, A.P.; NOGUEIRA, H.R.; CARNEIRO, L.J. Abuso de drogas e mortes violentas na região de Bragança Paulista – São Paulo, de maio de 1997 a novembro de 1998. *Direito-USF*, Bragança Paulista, v.16, n.2, p.229-233, 1999.

TOLEDO, F.C.P.; YONAMINE, M.; MOREAU, R.L.M.; SILVA, O.A. Determination of cocaine, benzoylecgonine and cocaethylene in human hair by solid-phase microextraction and gas chromatography-mass spectrometry. *J. Chromatogr., B: Anal. Technol. Biomed. Life Sci.*, Amsterdam, v.798, n.2, p.361-365, 2003.

TOLEDO, F.C.P.; YONAMINE, M.; SILVA, O.A. Utilização da imunofluorescência polarizada na determinação de benzoilecgonina em cabelo de usuários de cocaína. *Rev. Bras. Cienc. Farm.*, São Paulo, v.37, n.1, p.113-118, 2001.

TOLEDO, F.C.P. Identificação de benzoilecgonina por imunofluorescência polarizada em cabelo de usuários de cocaína. São Paulo, 1999. 97p. Dissertação de Mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo.

URSITTI, F.; KLEIN, J.; KOREN, G. Clinical utilization of the neonatal hair test for cocaine: a four-year experience in Toronto. *Biol. Neonate*, Basel, v.72, n.6, p.345-351, 1997.

- URSITTI, F.; KLEIN, J.; SELLERS, E.; KOREN, G. Use of hair analysis for confirmations of self-reported cocaine use in users with negative urine tests. *J. Toxicol., Clin. Toxicol.*, New York, v.39, n.4, p.361-366, 2001.
- VERMEIREN, R.; SCHWAB-STONE, M.; DEBOUTTE, D.; LECKMAN, P.E.; RCHKIN, V. Violence exposure and substance use in adolescents: findings from three countries. *Pediatrics*, Elk Grove Village, v.111, n.3, p.535-540, 2003.
- VERMELHO, L.L.; JORGE, M.H.P.M. Mortalidade de jovens: análise do período de 1930 a 1991 (a transição epidemiológica da violência). *Rev. Saúde Pública*, São Paulo, v.30, n.4, p.319-331, 1996.
- WANG, W.L.; CONE, E.J. Testing human hair for drugs of abuse. IV. Environmental cocaine contamination and washing effects. *Forensic Sci. Int.*, Amsterdam, v.70, n.1/3, p.39-51, 1995.
- WELCH, M.J.; ELLERBE, P.; TAI, S.S.C.; CHRISTENSEN, G.; SNIEGOSKI, L.T.; SANDER, L.C.; PHINNEY, C.S. NIST reference materials to suport accuracy in drug testing. *Fresenius' J. Anal. Chem.*, Berlin, v.352, n.1, p.61-65, 1995.
- WELP, E.A.E.; BOSMAN, I.; LANGENDAM, M.W.; TOTTE, M.; MAES, R.A.A. Amount of self-reported illicit drug use compared to quantitative hair test results in community-recruited young drug users in Amsterdam. *Addiction*, London, v.98, p.987-994, 2003.
- WENNIG, R. Potencial problems with the interpretation of hair analysis results. *Forensic Sci. Int.*, Amsterdam, v.107, n.1/3, p.5-12, 2000.
- YEGLES, M.; MARSON, Y.; WENNIG, R. Influence of bleaching on stability of benzodiazepines in hair. *Forensic Sci. Int.*, Amsterdam, v.107, n.1/3, p.87-96, 2000.

YONAMINE, M. Derivação de benzoilecgonina urinária com diazometano para verificação da exposição à cocaína por técnicas cromatográficas. São Paulo, 2000. 96p. Dissertação de Mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo.

YONAMINE, M.; TAWIL, N.; MOREAU, R.L.M.; SILVA, O.A. Solid-phase micro-extraction-gas chromatography-mass spectrometry and headspace-gas chromatography of tetrahydrocannabinol, amphetamine, methamphetamine, cocaine and ethanol in saliva samples. *J. Chromatogr., B: Anal. Technol. Biomed. Life Sci.*, Amsterdam, v.789, p.73-78, 2003.