

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

MARCELO CAETANO ALEXANDRE MARCELO

**METODOLOGIAS PARA ANÁLISE DE COCAÍNA EMPREGANDO  
INSTRUMENTAÇÃO ANALÍTICA ASSOCIADA A QUIMIOMETRIA**

Tese apresentada como requisito parcial para a  
obtenção do grau de Doutor em Química

Prof. Dr. Marco Flôres Ferrão  
Orientador

Dr. Rafael Scorsatto Ortiz  
Co-orientador

Porto Alegre, julho de 2017

## Sumário

<b>Lista de Abreviaturas</b> .....	3
<b>RESUMO</b> .....	5
<b>ABSTRACT</b> .....	7
<b>1. Introdução</b> .....	9
<b>2. Objetivos</b> .....	13
<b>3. Materiais e Métodos</b> .....	15
<b>4. Discussão Geral</b> .....	16
<b>5. Conclusão</b> .....	19
<b>6. Referências Bibliográficas</b> .....	21
<b>7. Anexos</b> .....	24
7.1 Anexo I – “Scott test evaluation by multivariate image analysis in cocaine samples”, publicado em Microchemical Journal, 2016.....	24
7.2 Anexo II – “Profiling cocaine by ATR-FTIR”, publicado em Forensic Science International, 2015.....	33
7.3 Anexo III – “Multicriteria wavenumber selection in cocaine classification”, publicado em Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2015. ....	40
7.4 Anexo IV – “Determination of cocaine and its main adulterants in seized drugs from Rio Grande do Sul, Brazil, by doehlert optimized LC-DAD method”, publicado em Analytical Methods, 2016. ....	48

## Lista de Abreviaturas

ANOVA – Análise de variância

Dpi – Densidade de pixels por polegada

DTGS – Detector de sulfeto de triglicina deuterada

FTIR – Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier

GC-FID – Cromatografia a gás com detector de ionização em chama

GC-MS – Cromatografia a gás com espectrometria de massa acoplada

HCA – Análise por hierarquia de agrupamentos

HIP – Ponto hipotético ideal

$^1\text{H}$ NMR – Espectrometria de ressonância magnética nuclear de hidrogênio

IR – Espectroscopia no infravermelho

Jpg – *Joint Photographic Group* (Formato de imagem digital)

KNN – K-ésimo vizinho mais próximo

LC-DAD – Cromatografia a líquido com detector de arranjo de diodo

LC-MS – Cromatografia a líquido com espectrometria de massa acoplada

LCs – Variáveis latentes

LDA – Análise discriminante linear

LOD – Limite de detecção

NIR – Espectroscopia no infravermelho próximo

PCA – Análise por componentes principais

PCs – Componentes principais

PeQui – Projeto de perfil químico de drogas

PF – Polícia Federal do Brasil

pH – concentração de hidrogênio iônico após operação  $-\log_{10}$

PLS – Regressão por mínimos quadrados parciais

PLS-DA – Análise discriminante por mínimos quadrados parciais

PNN – Rede neural probabilística

RGB – Vermelho-verde-azul

RSD – Desvio padrão relativo

SVM-DA – Análise discriminante por máquinas de vetor de suporte

UATR – Reflectância total atenuada universal

UV-Vis – Espectroscopia na região do ultravioleta e visível

## RESUMO

Neste trabalho foram desenvolvidas metodologias de análise de cocaína mediante as técnicas de imagem digitais, espectroscopia no infravermelho (FTIR), ambas associadas com quimiometria, e cromatografia a líquido com detector de arranjo de diodo (LC-DAD) otimizada por planejamento experimental. O objetivo do trabalho foi desenvolver métodos analíticos capazes de identificar um material desconhecido como cocaína, realizar uma triagem para obtenção do perfil químico e, por fim, quantificar os componentes da cocaína droga. Para isto, foram utilizados métodos de análise multivariada não supervisionada, como a análise hierárquica por agrupamentos (HCA) e a análise por componentes principais (PCA), e supervisionada, como a análise discriminante por mínimos quadrados parciais (PLS-DA), análise discriminante por máquinas de vetores de suporte (SVM-DA), entre outros, juntamente com métodos instrumentais de análise. Para o estudo de identificação de amostra desconhecida, foram preparadas misturas de cocaína e seus adulterantes, as quais foram avaliadas pelo teste de Scott associado com imagens digitais. Para triagem e obtenção do perfil químico, foi realizado um planejamento de misturas da cocaína e seus principais adulterantes. Estas misturas foram analisadas por infravermelho e seus perfis comparados, através da análise multivariada dos espectros de infravermelho, com amostras apreendidas pela Polícia Federal (PF) no estado do Rio Grande do Sul. Para quantificação de cocaína e 6 adulterantes, foram analisadas amostras de cocaína mediante LC-DAD com as condições otimizadas por planejamento experimental Doehlert e seus perfis comparados com as amostras dos demais estados do Brasil. Um dos principais resultados deste trabalho, foi aumentar a especificidade do teste de Scott pela associação do mesmo a análise multivariada. Por exemplo, a lidocaína, que também resultava em positivo para

o teste, pode ser discriminada da cocaína. Foi possível também obter um perfil de adulteração da droga, a forma da cocaína (base ou sal) com alta acurácia e compará-la com a droga proveniente de outras apreensões através de FTIR na etapa de triagem. Por fim, na etapa de quantificação por LC-DAD, as figuras de mérito da metodologia foram avaliadas, sendo o método considerado apropriado para seu objetivo. O perfil da cocaína apreendida pela PF no estado do Rio Grande do Sul é diferente do perfil da cocaína traficada em outros estados do país em relação a pureza, mas similar em relação à adulteração.

## ABSTRACT

In this work, methodologies were developed for cocaine analysis using digital image techniques, infrared spectroscopy (FTIR), both associated with chemometrics, and liquid chromatography with diode array detector (LC-DAD) optimized by experimental design. The aim of this work was to develop an analytical methodology capable of identifying unknown material as cocaine, performing a screening to obtain the chemical profile and, finally, quantifying the cocaine drug components. For this, we used non-supervised multivariate analysis methods such as hierarchical cluster analysis (HCA) and principal component analysis (PCA), and supervised methods, such as partial least squares discriminant analysis (PLS-DA), support vector machines discriminant analysis (SVM-DA), among others. For the unknown sample identification study, a mixture design of cocaine and its adulterants was prepared for analysis by the Scott test associated with digital image analysis. In the screening step, it was performed a mix of cocaine and its main adulterants and their profiles were evaluated, using multivariate analysis of the infrared spectra, with samples seized by the Federal Police (PF) in the state of Rio Grande do Sul. For the quantification of cocaine and 6 adulterants, cocaine samples seized by PF were evaluated using LC-DAD with the conditions optimized by Doehlert experimental design and compared their profiles with other states of Brazil. As main results of this work, it was possible to increase the specificity of the Scott test with the association with multivariate analysis: lidocaine that also resulted in positive for the test could be discriminated. In the screening stage, through FTIR, it was possible to obtain an adulteration profile of the drug, the form of cocaine with high accuracy and a comparison with other seizures. Finally, in the quantification step, the parameters of merit of the methodology were evaluated, being considered appropriate for its objective.

The profile of cocaine seized by PF in the state of Rio Grande do Sul was different from the other states of Brazil in relation to purity, but a similar profile of adulteration.

## 1. Introdução

A cocaína, ou benzoilmetilecgonina, cuja estrutura molecular esta apresentada na Figura 1, é uma substância que existe naturalmente nas folhas das plantas *Erythroxylum coca* e *Erythroxylum novagranatense*, nativas da América do Sul, México, Indonésia e sul da Ásia<sup>1,2</sup>. Ela possui diversas propriedades farmacológicas como, por exemplo, propriedades estimulantes (psicomotora), anestésicas, inibidoras de apetite e vasoconstritoras. Todavia, o uso abusivo da cocaína leva a diversos transtornos cognitivos, tais como deficiência na tomada de decisão, de abstração e de solução de problemas,<sup>3-5</sup> assim como disfunções afetivas tais como depressão e outras psicopatologias.<sup>6</sup> Atualmente, a produção, distribuição e comércio da droga são ilegais na maioria dos países, como é o caso do Brasil.

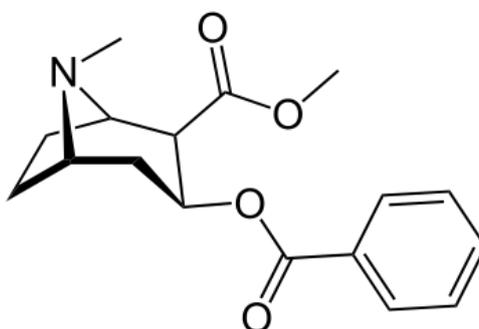


Figura 1. Estrutura molecular da cocaína.

A produção da cocaína droga a partir das folhas de coca é realizada em diversas etapas. Na primeira etapa, as folhas passam por uma extração com solventes orgânicos, tais como querosene e gasolina, até que uma pasta seja isolada. Esta pasta é chamada de pasta base e contém entre 40 e 80% do total de cocaína presente nas folhas. A segunda etapa é a resolubilização dessa pasta em uma solução ácida, seguida de adição de reagentes oxidantes para remoção de impurezas e alcalóides não desejados.<sup>7</sup> Este sólido que já possui um teor de cocaína entre 80 e 95% é convertido na forma de sal, como,

por exemplo cloridrato, antes de ser traficada.<sup>8</sup> A cocaína na forma de base livre e crack podem ser preparados a partir deste sal. Em relação ao consumo, a cocaína na forma de sal pode ser utilizada somente via intravenosa ou através de inalação, já que ela se decompõe antes da volatilização quando fumada. Por outro lado, a cocaína base livre ou o crack é facilmente volatilizada e é popularmente fumada.<sup>1</sup>

Do ponto de vista forense, os diferentes processos de refino de droga são relevantes para a investigação das rotas de tráfico e redes de distribuição, pois as drogas se distinguem entre si devido ao refino. No Brasil, a cocaína droga é comumente consumida na forma de crack e a cocaína sal é a forma mais comum da droga que é exportada para outros países. Do ponto de vista de saúde, o tratamento para viciados também é influenciado pela forma da droga.<sup>9,10</sup>

Cabe destacar que a cocaína não é comercializada nem traficada na forma pura. À ela são adicionados produtos farmacêuticos (adulterantes) ou produtos de origem alimentícia (diluente), diminuindo a concentração de cocaína. O adulterante é, então, definido como um aditivo que promove uma potencialização dos efeitos, aumento do volume ou aumento da toxicidade da droga. O diluente é um material inativo adicionado que reduz o efeito desejado ou custo financeiro de produção.<sup>11</sup>

Nos últimos anos, o consumo de cocaína no América do Sul tem aumentado substancialmente, principalmente devido ao aumento do consumo no Brasil, país com a maior população do continente. A área dedicada ao cultivo da coca e a sua produção diminuiu nos últimos anos em virtude dos esforços no combate às drogas pelos países produtores. O aumento do consumo no Brasil pode ser justificado pelas amplitudes de suas fronteiras com estes países e pela sua posição na rede de distribuição de cocaína a nível mundial: parte da cocaína traficada para a Península Ibérica e África é proveniente

do Brasil. Também existem estimativas de que 1,75 % da população brasileira adulta já consumiu ou consome cocaína.<sup>12</sup>

Tendo isto em vista, a Polícia Federal do Brasil iniciou seu projeto de perfil de drogas – o PeQui – com o intuito de obter informações técnico-científicas sobre o tráfico de cocaína no país; perfil químico, adulteração, local de origem, assim como desenvolver métodos para a sua análise.<sup>13</sup>

Diversas metodologias analíticas são utilizadas para obtenção do perfil da cocaína droga. Embora existam muitas metodologias publicadas para análise desta droga, as principais dificuldades encontradas pelos analistas não são de natureza química ou analítica, mas sim de escolha de parâmetros metodológicos ou características que sejam consideradas cruciais para o manuseio e contextualização de dados para a criação de perfis da droga.

O teste de Scott, introduzido em 1973<sup>14</sup> e modificado por Fansanello & Higgins<sup>15</sup> em 1986, é um método utilizado na avaliação preliminar de algum material que se suspeita ser cocaína. Se o resultado do teste for positivo, o material suspeito é encaminhado para uma análise confirmatória.<sup>16</sup> Para análise confirmatória, a metodologia mais utilizada é a cromatografia a gás com espectrometria de massa acoplada (GC-MS) ou com detector de ionização em chama (GC-FID).<sup>17-19</sup> Além dessas, metodologias baseadas em cromatografia a líquido com espectrometria de massa acoplada (LC-MS) ou com detector de arranjo de diodo (LC-DAD) também foram publicadas para análise de cocaína.<sup>20-23</sup> Esses métodos cromatográficos são robustos e facilmente adaptáveis à determinação de diferentes compostos presentes na droga.

Mais recentemente, metodologias baseadas na espectrometria de ressonância magnética nuclear de hidrogênio ( $^1\text{H-NMR}$ ),<sup>24</sup> a espectrometria no infravermelho médio ou próximo (FT-IR e NIR),<sup>25,26</sup> espectroscopia Raman<sup>27</sup> e espectrometria no ultravioleta

e visível (UV-Vis)<sup>28</sup> também têm sido utilizadas para a aquisição do perfil da cocaína droga, tendo em vista que são técnicas de análise mais rápidas, de menor custo (com exceção do H<sup>1</sup>RMN), que exigem pouco ou nenhum preparo da amostra e que trazem informações diferentes daquelas obtidas por métodos cromatográficos. Métodos eletroanalíticos,<sup>29</sup> espectrometria atômica<sup>7</sup> entre outras<sup>30</sup> também são utilizadas para identificação do perfil da cocaína droga.

A quimiometria é uma área da Química que trata de métodos estatísticos e matemáticos para o tratamento de dados de origem química, que pode ser utilizada como uma ferramenta para otimização das condições de um processo ou experimento e maximizar as informações extraídas de um conjunto de dados.<sup>31</sup> Dessa forma, a quimiometria é usualmente utilizada para controle e monitoramento de processos<sup>31</sup>, avaliação sensorial,<sup>32</sup> determinação de fraude<sup>33,34</sup> e classificação de produtos por local de origem.<sup>35</sup> Existem algoritmos bem estabelecidos para o reconhecimento de padrões exploratórios ou não supervisionados como, por exemplo, a análise hierárquica por agrupamentos (HCA) e a análise por componentes principais (PCA). Algoritmos de classificação em classes previamente conhecidas também são bem estabelecidos como, por exemplo, o k-ésimo vizinho mais próximo (KNN), a análise discriminante por mínimos quadrados parciais (PLS-DA), a análise discriminante por máquinas de vetor de suporte (SVM-DA), a rede neural probabilística (PNN) e a análise discriminante linear (LDA).

Portanto, o desenvolvimento de métodos analíticos associados a ferramentas quimiométricas podem auxiliar na aquisição de informações que sejam consideradas cruciais para o manuseio e contextualização de dados para a criação de perfis de drogas através da distinção de características como, por exemplo, perfil químico, adulteração e local de origem.

## 2. Objetivos

O objetivo deste estudo foi desenvolver métodos analíticas através de técnicas instrumentais associadas com quimiometria, visando a obtenção do perfil químico da cocaína traficada no estado do Rio Grande do Sul, analisando-se amostras de cocaína droga apreendidas pela PF no estado.

Como objetivos específicos, este trabalho visou o desenvolvimento de métodos envolvendo a quimiometria e a análise da cocaína em três etapas distintas: 1) identificação preliminar da droga pelo teste de Scott, 2) triagem, obtenção do perfil e identificação da forma da droga por espectrometria no infravermelho e, por fim, 3) identificação e quantificação da cocaína e adulterantes na droga apreendida mediante cromatografia a líquido.

Este estudo teve também como objetivo específico aprimorar o teste colorimétrico de Scott para análise de cocaína através da análise de imagens digitais e aplicação de ferramentas quimiométricas supervisionadas e não supervisionadas. Dessa forma, buscou-se principalmente, melhorar a especificidade do teste de Scott através da eliminação de falsos positivos.

Para triagem e aquisição de perfil, foi tido como objetivo específico o desenvolvimento de métodos baseados na utilização de espectrometria no infravermelho médio, com amostrador de reflectância total atenuada, associada a métodos quimiométricos exploratórios (PCA e HCA) e supervisionados (PLS-DA, SVM-DA, KNN, PNN e LDA), a fim de obter o perfil da cocaína em relação aos seus adulterantes e a sua forma (sal ou base).

A quantificação da cocaína e adulterantes através de cromatografia a líquido com detector de arranjo de diodo em condições otimizadas para se obter máxima resolução via planejamento experimental Doehlert.

### 3. Materiais e Métodos

A parte experimental foi dividida em três etapas: obtenção de imagens por *scanner* comercial a partir do teste de Scott (anexo I), aquisição dos espectros no infravermelho médio das amostras apreendidas (anexo II e anexo III) e obtenção dos cromatogramas para quantificação (anexo IV). Os detalhes específicos de cada metodologia empregada na parte experimental estão descritos na seção materiais e métodos em cada artigo anexado.

Foram utilizados neste trabalho os softwares Matlab (MathWorks Inc., USA), Chemostat<sup>®</sup> e PLS\_toolbox (Eigenvector Research Inc., USA) para análise multivariada dos dados. As metodologias de análise multivariada também são descritos na seção materiais e métodos nos artigos anexados.

Todas as amostras de cocaína analisadas neste trabalho foram apreendidas pela PF no estado do Rio Grande do Sul. Foram analisados 512 amostras por FTIR, apreendidas entre 2011 e 2012 e 58 amostras apreendidas entre 2013 e 2015 por cromatografia a líquido. Para a obtenção de imagens foram analisadas apenas misturas de padrões analíticos. O padrão analítico de cocaína foi produzido pela Polícia Federal do Rio Grande do Sul e foi utilizado em todas as etapas do trabalho.

#### 4. Discussão Geral

A produção científica originada dos métodos desenvolvidos encontra-se disposta como capítulos anexos desta tese. A Tabela 1 apresenta a produção científica relacionada com o presente estudo.

Resumidamente, os resultados constantes no Anexo I, avaliação quimiométrica da imagem digital proveniente do teste de Scott, mostram que esta análise permite a eliminação dos falsos positivos, diltiazem e lidocaína, principalmente quando foi utilizado SVM-DA. Foi observado que as cores resultantes desses produtos farmacêuticos poderiam levar o analista ao erro, devido à similaridade dos adulterantes com do positivo do teste. Além disso, diluentes, que podem mascarar o resultado da avaliação, foram corretamente classificados como negativos. Até em situações de baixa concentração de cocaína (20%) e alto teor de diluente (80%), o resultado da análise por imagem digital, através dos algoritmos, foi correta.

A obtenção do perfil de adulteração da cocaína mediante FTIR e quimiometria é descrita no Anexo II. A partir dos resultados obtidos pela PCA, foi possível observar uma distribuição das amostras em função de seus adulterantes (lidocaína, fenacetina e cafeína) no plano de duas componentes principais, confirmando assim a presença destes adulterantes na droga. Além disso, através da HCA, foi possível observar grupos de diferentes amostras que possuíam um padrão de adulteração semelhante em diferentes regiões de apreensão no estado do Rio Grande do Sul. Por fim, ainda foi possível classificar com acurácia as amostras de cocaína de acordo com sua forma, sal ou base.

No Anexo III, referente à seleção de variáveis através da distância de Bhattacharyya mostrou-se possível reduzir o número de comprimentos de onda utilizados da classificação para menos de 2% do total. Dessa forma, somente as bandas

mais relacionadas com a informação ficaram retidas: àquelas referentes à amina quaternária, à carbonila e à ligação simples C-O e C-H. Além disso, independente do método escolhido, KNN, PNN ou LDA, a acurácia de classificação foi muito próxima de 100%.

Por fim, no anexo IV, foi detalhado o planejamento experimental Doehlert para escolher uma condição ótima para LC-DAD usando como parâmetros de entrada o pH, a composição da fase móvel e o respectivo fluxo. Para avaliar as condições otimizadas foram escolhidos a resolução entre os sinais analíticos e a área de todos os analitos (cocaína, lidocaína, levamisol, fenacetina, cafeína, benzocaína e dipirona). Foram determinados os parâmetros de mérito do método desenvolvido, o qual se mostrou adequado para a aplicação proposta. Foram também determinadas a composição de 58 amostras de cocaína do estado do Rio Grande do Sul, e observou-se um menor nível de pureza das amostras em comparação à amostras de outros estados do Brasil. Também foi observado que o levamisol e a fenacetina foram os adulterantes mais frequentemente detectados nas amostras.

Portanto, uma sequência analítica para análise de cocaína pode ser proposta: 1) identificação do material desconhecido pelo teste de Scott associado à análise da imagem digital; 2) análise de triagem, rápida, com o intuito de obter o perfil (adulterantes e forma) da droga por infravermelho associado à quimiometria 3) a avaliação quantitativa por LC-DAD para determinação do teor dos componentes individuais da droga.

Tabela 1. Produção Bibliográfica

	Experimento	Publicação
Anexo I	Análise de imagens digitais da solução resultante do teste de Scott	Marcelo et al, <sup>36</sup> 2016
Anexo II	Avaliação do perfil de adulteração por espectroscopia no infravermelho FTIR	Marcelo et al, <sup>37</sup> 2015
Anexo III	Classificação da cocaína pela sua forma (sal ou base) por FTIR	Anzanello et al, <sup>38</sup> 2015
Anexo IV	Quantificação da cocaína e sete adulterantes por LC-DAD.	Marcelo et al, <sup>39</sup> 2016

## 5. Conclusão

Foram desenvolvidos três metodologias para análise de cocaína droga com base nas amostras apreendidas pela Polícia Federal do Rio Grande do Sul.

A análise multivariada de imagens das soluções resultantes do teste de Scott permitiu a eliminação de falsos positivos (lidocaína e diltiazem) e auxiliou na solução dos casos inconclusivos devido à adição de diluentes (fermento, leite em pó e amido) à droga. Utilizando como dados de entrada os histogramas do sistema RGB (das imagens digitais) na PCA, foi possível distinguir entre as amostras verdadeiramente positivas das amostras falso positivas. A partir desse mesmo conjunto de entrada na PLS-DA e SVM-DA, foi possível classificar, satisfatoriamente, as amostras nas suas respectivas classes, eliminando assim os falsos positivos originados pelo teste de Scott.

No espectro de FTIR, foi possível identificar bandas de absorção específicas de adulterantes e da cocaína. Utilizando-se os espectros de FTIR como dados de entrada, dois grandes grupos foram observados nos escores da PCA e no dendrograma da HCA: cocaína do tipo sal e cocaína do tipo base. Através de um planejamento de misturas de padrões e a PCA obtido da análise química dos mesmos, foi possível prever qualitativamente os adulterantes nas drogas apreendidas. Além disso, todas as amostras foram classificadas corretamente por PLS-DA e SVM-DA, entre cocaína sal e cocaína base a partir de toda a faixa avaliada do espectro.

Mediante os espectros de infravermelho, foi desenvolvido o procedimento de seleção de variáveis para classificação da cocaína entre as formas sal e base através da distância de Bhattacharyya como índice de importância. Assim, houve uma redução significativa do número de variáveis necessárias para a classificação das amostras; cerca de 1,5% das 663 variáveis foram necessárias para otimizar a classificação. Dessa forma,

as variáveis de maior importância para a classificação da cocaína entre forma sal e base foram, em ordem decrescente de importância, as bandas de absorção referentes a amina quaternária, C-H, C-O, e C=O.

Por fim, foi desenvolvida uma metodologia para quantificação de cocaína e seus adulterantes por LC-DAD através da otimização das condições pela matriz Doehlert. As figuras de mérito indicaram que a metodologia é adequada para aplicação em rotina. Além disso, em 58 amostras de cocaína apreendidas no estado do Rio Grande do Sul no período entre 2013 e 2015 foi observado que as concentrações de adulterantes encontradas nas drogas apreendidas RS eram inferiores às encontradas na cocaína apreendida em outros estados do Brasil, e que os adulterantes mais comumente presentes são o levamisol e a fenacetina.

Como perspectivas de continuidade deste estudo destacam-se duas propostas: a elaboração do método de Scott e análise de imagem digital no local da apreensão com o auxílio de uma câmera móvel (celular) e aplicativo de análise multivariada; e o desenvolvimento de um procedimento operacional padrão para aplicação da metodologia analítica para análise de cocaína.

## 6. Referências Bibliográficas

1. Goldstein, R. A.; DesLauriers, C.; Burda, A. M.; *Disease-a-Month* 2009, 55, 6.
2. Rodrigues, N. V. S.; Cardoso, E. M.; Andrade, M. V. O.; Donnici, C. L.; Sena, M. M.; *J. Braz. Chem. Soc.* 2013, 24, 507.
3. Hoff, A. L.; Riordan, H.; Morris, L.; Cestaro, V.; Wieneke, M.; Alpert, R.; Wang, G. J.; Volkow, N.; 1996, 60, 167.
4. Manschreck, T. C.; Schneyer, M. L.; Weisstein, C. C.; Laughery, J.; Rosenthal, J.; Celada, T.; Berner, J.; *Compr. Psychiatry* 1990, 31, 375.
5. Rogers, R. D.; Robbins, T. W.; *Curr. Opin. Neurobiol.* 2001, 11, 257
6. Porrino, L. J.; Smith, H. R.; Nader, M. A.; Beveridge, T. J. R.; *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2007, 31, 1593.
7. Silva, R.; Gomes, C.; Goulart, S.; Almeida F.; Grobério, T.; Braga, J.; Zacca, J.; Vieira, M.; Botelho, E.; Maldaner, A.; *Forensic Sci. Int.* 2012, 221, 113.
8. Casale, J.; Klein, R.; *Forensic Sci. Rev.* 1993, 5, 96.
9. Bertol, E.; Mari, F.; Milia, M.; Politi, L.; Furlanetto, S.; Karch, S.; *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2011, 66, 1186.
10. Brunt, T.; Rigter, S.; Hoek, J.; Vogels, N.; Van Dijk, P.; Niesink, R.; *Addiction* 2009, 104, 798.
11. Behrman, A. D.; *J. Emerg. Nurs.* 2008, 34, 80.
12. United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC), *World Drug Report*, UNO, New York, USA, 2015.
13. Zacca, T. D.; Botelho, M. L.; Vieira, F. L. A.; Almeida, L. S.; Ferreira, A. O. Maldaner; *Sci. Justice* 2014, 54, 300.
14. Scott, L. J.; *Microgram* 1973, 6, 179.

15. Fasanello, J.; Higgins, P.; *Microgram* 1986, 19, 137.
16. Hooper, R.; *New Sci.* 2005, 12, 188.
17. Barrio, G.; Saavedra, P.; de la Fuente, L.; Royuela, L.; *Forensic Sci. Int.* 1997, 85, 15.
18. Maldaner, A. O.; Botelho, E. D.; Zacca, J. J.; Camargo, M. A.; Braga, J. W. B.; Grobério, T. S.; *J. Braz. Chem. Soc.* 2015, 26, 1227.
19. Fukushima, R.; Carvalho, V. M.; Carvalho, D. G.; Diaz, E.; Bustillos, J. O. W. V.; Spinosa, H. S.; Chasin, A. A. M.; *Forensic Sci. Int.*, 2014, 243, 95.
20. Grobério, T. S.; Zacca, J. J.; Talhavini, M.; Braga, J. W. B.; *J. Braz. Chem. Soc.*, 2014, 25, 1696.
21. Bertucci, C.; Tedesco, D.; Fabini, E.; Di Pietra, A. M.; Rossi, F.; Garagnani, M.; Borrello, M. E. D.; Andrisano, V.; *J. Chromatogr. A* 2014, 1363, 150.
22. Floriani, G.; Gasparetto, J. C.; Pontarolo, R.; Gonçalves, A. G.; *Forensic Sci. Int.* 2014, 235, 32.
23. Pereira, A. G.; D'Avila, F. B.; Ferreira, P. C. L.; Holler, M. G.; Limberger, R. P.; Froehlich, P. E.; *Anal. Methods* 2014, 6, 456.
24. Pagano, B.; Lauri, I.; De Tito, S.; Persico, G.; Chini, M. G.; Malmendal, A.; Novellino, E.; Randazzo, A.; *Forensic Sci. Int.* 2013, 231, 120.
25. Grobério, T. S.; Zacca, J. J.; Botelho, E. D.; Talhavani, M.; Braga, J. W. B.; *Forensic Sci. Int.* 2015, 257, 297.
26. Pérez-Alfonso, C.; Galipienso, N.; Garrigues, S.; de la Guardia, M.; *Forensic Sci. Int.* 2014, 237, 70.
27. Penido, C. A. F.; Pacheco, M. T. T.; Zângaro, R. A. ; Silveira, L.; *J. Forensic Sci* 2015, 60, 171.

28. Conceição, V. N.; Souza, L. M.; Merlo, B. B.; Filgueiras, P. R.; Poppi, R. J.; Romão, W.; *Quim. Nova* 2014, 37, 1538.
29. Araujo, W. R.; Maldaner, A. O.; Costa, J. L.; Paixão, T. R. L. C.; *Microchem. J.* 2015, 121, 213.
30. Ehleringer, J. R.; Casale, J. F.; Lott, M. J.; Ford, V. L.; *Nature*, 2000, 6810, 311.
31. Moreno-Rojas, R.; Camara-Martos, F.; Sanchez-Segarra, P. J.; Amaro-Lopez, M. A.; *Int. J. Dairy Technol.* 2012, 65, 594.
32. Grigioni, G.; Carduza, F.; Irurueta, M.; Pensel, N.; *J. Sci. Food Agric.* 2004, 84, 427.
33. Luna, A. S.; da Silva, A. P.; Pinho, J. S. A.; Ferré, J.; Boqué, R., *Spectrochim. Acta, Part A* 2013, 100, 115.
34. Ortiz, R. S.; Mariotti, K. C.; Holzschuh, M. H.; Romão, W.; Limberger, R. P.; Mayorga, P.; *Forensic Sci. Int.* 2013, 229, 13.
35. Vitale, R.; Bevilacqua, M.; Bucci, R.; Magri, A. D.; Magri, A. L.; Marini, F.; *Chemom. Intell. Lab. Syst.* 2013, 121, 90.
36. Marcelo, M. C. A.; Mariotti, K. C.; Ortiz, R. S.; Ferrão, M. F.; Anzanello, M. J.; *Microchem. J.* 2016, 127, 87.
37. Marcelo, M. C. A.; Mariotti, K. C.; Ortiz, R. S.; Ferrão, M. F.; *Forensic Sci. Int.* 2015, 246, 65.
38. Anzanello, M. J.; Kahmann, A.; Marcelo, M. C. A.; Mariotti, K. C.; Ferrão, M. F.; Ortiz, R. S.; *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2015, 115, 562
39. Marcelo, M. C. A.; Fiorentin, T. R.; Mariotti, K. C.; Ortiz, R. S.; Libberger R. P.; Ferrão, M. F.; *Anal. Methods* 2016, 8, 5212.

## **7. Anexos**

- 7.1 Anexo I – “*Scott test evaluation by multivariate image analysis in cocaine samples*”, publicado em *Microchemical Journal*, 2016
- 7.2 Anexo II – “*Profiling cocaine by ATR-FTIR*”, publicado em *Forensic Science International*, 2015.
- 7.3 Anexo III – “*Multicriteria wavenumber selection in cocaine classification*”, publicado em *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2015.
- 7.4 Anexo IV – “*Determination of cocaine and its main adulterants in seized drugs from Rio Grande do Sul, Brazil, by doehlert optimized LC-DAD method*”, publicado em *Analytical Methods*, 2016.