

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

MONIQUE DOS REIS

**CETAMINA COMO DROGA FACILITADORA DE CRIME:
UMA REVISÃO NARRATIVA DA LITERATURA**

Porto Alegre

2018

Monique dos Reis

**CETAMINA COMO DROGA FACILITADORA DE CRIME:
UMA REVISÃO NARRATIVA DA LITERATURA**

Orientador: Prof^a Dr^a Renata Pereira Limberger
Co-orientador: Dr^a Angelita Ferreira Machado Rios

Porto Alegre

2018

Este Trabalho de Conclusão de Curso está
apresentado no formato de artigo científico.

À minha orientadora, minha família e meus
amigos, e à toda equipe LABTÓXICO, minha
eterna gratidão.

AGRADECIMENTOS

Agradeço imensamente, em primeiro lugar, minha família e minha orientadora. Meu pai, minha mãe e minha irmã, não tenho palavras para expressar tamanha compreensão, apoio e dedicação que vocês tiveram comigo em todos momentos, bons e ruins, nesses longos anos. Sem vocês, jamais chegaria até o final com dedicação e entusiasmo para alcançar todos meus objetivos e realizar meus sonhos. Por vocês, tenho a certeza de que estou seguindo o caminho certo, pois são meus melhores exemplos.

Minha orientadora, Renata Pereira Limberger, exemplo de profissional a ser seguido. Desde o primeiro momento soube que seria realizada seguindo a área de Toxicologia Forense; porém, sem todo seu apoio, dedicação, e profissionalismo, isso tudo não teria passado de um sonho. Ao longo dos anos você se tornou uma segunda mãe para mim, tornando meus sonhos e realizações cada vez mais próximos. Serei eternamente grata.

Aos peritos criminais da Polícia Federal, em especial à Carina Maria Belo, Rafael Ortiz e à papiloscopista Kristiane Mariotti, meus exemplos de profissionais. Vocês foram essenciais para que seguisse nessa profissão cada vez mais apaixonada, admiro muito vocês, muito obrigada por todo aprendizado e oportunidades proporcionadas.

À toda equipe LABTÓXICO, muito obrigada por estarem sempre ao meu lado nos momentos em que mais precisei, principalmente Amanda Zamboni, por me acompanhar desde o início dessa jornada.

Aos meus amigos, só posso agradecer pela compreensão e por nunca terem faltado comigo, mesmo estando longe em muitos momentos da vida de vocês. Todos fizeram muita falta, mas sei que torcem por mim da mesma forma que eu torço por vocês.

Ao meu filhote de quatro patas, Peter, que mesmo sendo um cãozinho, soube me apoiar com seu jeito carinhoso e me fazer companhia quando não podia estar com aqueles que mais amo.

RESUMO

O termo Droga Facilitadora de Crime (DFC) é utilizado para caracterizar crimes como assalto, roubo ou estupro sob a administração de uma substância capaz de alterar ou prejudicar o comportamento de uma pessoa, incapacitando sua tomada de decisões. Existem mais de 100 DFCs, destacando-se no cenário nacional, a cetamina. Atualmente, as substâncias mais conhecidas por serem utilizadas como DFCs são o etanol, os benzodiazepínicos, o gama-hidroxibutirato (GHB) e a cetamina, podendo ser usadas separadas ou em associação que, quando administradas juntamente com bebidas alcoólicas, formam uma mistura potencialmente depressora do SNC, associados à amnésia anterógrada. Neste trabalho, foi realizada uma revisão bibliográfica do uso da cetamina como DFC nas bases de dados *Pubmed*, *Web of Science* e *Science Direct*, nos últimos dez anos, utilizando os termos “*ketamine club drugs*” e “*ketamine drug facilitated crime*”. A cetamina, 2-(o-clorofenil)-2-(metilamino)-cicloexanona, é comercializada como solução injetável para uso pediátrico e veterinário. Popularmente conhecida como “*Special K*” e “*Key*”, é um composto relacionado estruturalmente com a fenciclidina (PCP) e foi sintetizada em 1962 pelo cientista americano Calvin Stevens. Pode ser encontrada na forma líquida, podendo ser comprimida, deglutida ou fumada juntamente com canábis ou tabaco, ou ainda inalada juntamente com cocaína, conhecida como “*Calvin Klein*” (CK). A cetamina é um antagonista não competitivo do receptor glutamatérgico NMDA (N-metil-D-aspartato) e atua no mesmo sítio de ligação da PCP. Seus efeitos são aumento de pressão arterial, frequência cardíaca e débito cardíaco, broncodilatação, aumento do fluxo sanguíneo cerebral, amnésia anterógrada, sedação, pupilas moderadamente dilatadas, salivação e lacrimejamento. Pode ser administrada pelas vias venosa, muscular, oral, retal e nasal, sendo as vias venosa e muscular as mais usadas na prática clínica, enquanto que a via oral é a mais utilizada em casos de uso recreativo. Pode ser detectada em amostras de urina, plasma, sangue total, fluido oral e cabelo, por diferentes metodologias analíticas. A amostra de cabelo é considerada importante matriz em casos de crimes facilitados por drogas, devido a possibilidade de detecção de uso pretérito. O sangue pode ser considerado a matriz padrão-ouro para monitoramento do uso de drogas, porém, possui baixo tempo de detecção (24-48h). O fluido oral oferece a facilidade de coleta e acúmulo de droga inalterada; entretanto, possui janela analítica de, aproximadamente, 24h. Em amostras de urina é possível detectar a cetamina e seus produtos de biotransformação por até 72h, dependendo do padrão de uso e dose administrada. Entre as substâncias relatadas como DFC estão: canabinoides, benzodiazepínicos, cocaína, anfetamínicos, citalopram, GHB e cetamina, analgésicos opioides, antihistamínicos, barbitúricos e anticonvulsivantes. No cenário nacional, vale ressaltar a importância de protocolos de atendimento e acolhimento das vítimas desse tipo de crime em locais especializados. Para tanto, a análise toxicológica de fluidos biológicos das vítimas é de extrema importância, tendo uma grande relevância quando se trata de pesquisa e identificação de casos em que essas vítimas são expostas, tendo em vista que, na maioria das vezes, elas têm “apagões”, devido à amnésia anterógrada, não sendo possível a identificação imediata desses crimes baseada somente em relatos.

Palavras-chave: Drogas facilitadoras de crime, *Drug facilitated sexual assault (DFSA)*, cetamina, álcool.

ABSTRACT

The term Drug Facilitated Crime (DFC) is used to characterize crimes as assault, robbery or rape under the administration of a substance capable of altering or impairing a person's behavior, rendering them incapable of making decisions. There are more than 100 DFCs, especially in the national setting, ketamine. Currently, the substances most known to be used as DFCs are ethanol, benzodiazepines, gamma-hydroxybutyrate (GHB) and ketamine, and can be used separately or in combination, which when administered together with alcoholic beverages, form a potentially depressant mixture associated with anterograde amnesia. In this work, a bibliographic review of the use of ketamine as DFC in Pubmed, Web of Science and Science Direct databases has been performed in the last ten years using the terms "ketamine club drugs" and "ketamine drug facilitated crime. Ketamine, 2- (o-chlorophenyl) -2- (methylamino) -cyclohexanone, is marketed as an injectable solution for pediatric and veterinary use. Popularly known as "Special K" and "Key", it is a compound structurally related to phencyclidine (PCP) and was synthesized in 1962 by American scientist Calvin Stevens. It can be found in liquid form, and can be compressed, swallowed or smoked along with cannabis or tobacco, or inhaled together with cocaine, known as "Calvin Klein" (CK). Ketamine is a non-competitive NMDA (N-methyl-D-aspartate) glutamatergic receptor antagonist and acts at the same PCP connecting site. Its effects are increased blood pressure, heart rate and cardiac output, bronchodilation, increased cerebral blood flow, anterograde amnesia, sedation, moderately dilated pupils, salivation and tearing. It can be administered by the venous, muscular, oral, rectal and nasal routes, with venous and muscular routes being the most used in clinical practice, whereas the oral route is the most used in recreational use cases. It can be detected in samples of urine, plasma, whole blood, oral fluid and hair, by different analytical methodologies. The hair sample is considered an important matrix in cases of drug-facilitated crimes, due to the possibility of detection of past use. Blood can be considered the gold standard matrix for monitoring drug use, however, it has a low detection time (24-48h). The oral fluid offers the ease of collection and accumulation of drug unchanged; however, it has an analytical window of approximately 24h. In urine samples it is possible to detect ketamine and its biotransformation products for up to 72 hours, depending on the pattern of use and dose administered. Among the substances reported as DFC are: cannabinoids, benzodiazepines, cocaine, amphetamines, citalopram, GHB and ketamine, opioid analgesics, antihistamines, barbiturates and anticonvulsants. In the national scenario, it is worth emphasizing the importance of protocols for care and shelter of victims of this type of crime in specialized places. In order to do so, the toxicological analysis of biological fluids of the victims is of extreme importance, having a great relevance when it comes to research and identification of cases in which these victims are exposed, since, in most cases, they have "blackouts", due to anterograde amnesia, and it is not possible to immediately identify these crimes based only on case reports.

Keywords: Drug facilitated crime, Drug facilitated sexual assault (DFSA), ketamine, alcohol.

LISTA DE ABREVIATURAS

CG/EM – Cromatografia Gasosa acoplada a detector de Massas

CL/EM/EM – Cromatografia Líquida acoplada a detector de Massas sequencial

CLAE/EM/EM – Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplada a detector de Massas sequencial

CLAE/UV/DAD – Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplada a detector Ultravioleta

CLUAE/EM – Cromatografia Líquida de Ultra Alta Eficiência acoplada a detector de Massas

DFC – Droga Facilitadora de Crime

DFSA – Drug Facilitated Sexual Assault

GHB – Gama-hidroxibutirato

KET – Cetamina

NKET – Norcetamina

NMDA - N-metil-D-aspartato

PCP – Fenciclidina

SNC – Sistema Nervoso Central

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| 1. INTRODUÇÃO..... | 10 |
| 2. OBJETIVOS..... | 12 |
| 3. METODOLOGIA..... | 12 |
| 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO..... | 13 |
| 4.1. Mecanismo de ação da cetamina..... | 14 |
| 4.2. Farmacologia da cetamina..... | 14 |
| 4.3. Farmacocinética e Farmacodinâmica da cetamina..... | 16 |
| 4.4. Análise toxicológica de cetamina..... | 18 |
| 4.5. Cenário mundial do uso de cetamina..... | 21 |
| 4.6. Outras substâncias usadas como DFC..... | 24 |
| 5. CONCLUSÃO..... | 29 |
| 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 29 |
| ANEXO A - SUBSTÂNCIAS ENCONTRADAS EM <i>DFSA</i> E OUTROS CASOS DE DFC..... | 38 |

1. INTRODUÇÃO

O termo Droga Facilitadora de Crime (DFC) é utilizado para caracterizar crimes como assalto, roubo ou estupro sob a administração de uma substância capaz de alterar ou comprometer o comportamento racional de uma pessoa, incapacitando sua tomada de decisões. As substâncias utilizadas, na sua maioria, são depressoras do sistema nervoso central (SNC) e possuem efeitos similares a uma intoxicação alcoólica, podendo causar relaxamento, perda da função motora, perda de memória temporária e, até mesmo, o óbito. Os efeitos depressivos de muitas dessas drogas podem ser potencializados quando combinadas com bebidas alcoólicas (UNODC, 2011).

No Brasil, o termo “Boa Noite Cinderela” é conhecido popularmente nos casos em que um criminoso faz a vítima ingerir alguma substância misturada a uma bebida alcoólica com a intenção de fazê-la perder a memória. O etanol, nesse caso, é usado para potencializar os efeitos de outras substâncias depressoras. Segundo relatos, existem duas hipóteses sobre a origem do termo. A primeira seria que o nome “Boa Noite Cinderela” é dado como referência a um programa de televisão brasileira no qual o apresentador premiava uma participante com uma noite de princesa. A outra hipótese refere-se à personagem Cinderela, princesa de histórias infantis que participou de um grande baile, referindo-se aos locais preferenciais da prática do golpe, como bares e casas noturnas, em que ela perde seu sapato de cristal, como referência à perda do controle pela vítima (TAKITANE et al., 2017).

Segundo as guias de agressões sexuais facilitadas por drogas, da Sociedade de Toxicologistas Forenses (SOFT, 2009), e do Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crimes (UNODC, 2011), existem mais de 100 DFCs, destacando-se no cenário nacional, a cetamina (KET). Incluindo, também, analgésicos (por exemplo, fentanil, codeína, heroína, metadona, oxicodona, tramadol, etc), antidepressivos (como sertralina, citalopram, amitriptilina e fluoxetina), antihistamínicos (por exemplo, difenidramina e hidroxizina), antipsicóticos (como quetiapina, clozapina, entre outros), barbitúricos (como o fenobarbital), benzodiazepínicos (como flunitrazepam, clonazepam e alprazolam), sedativos (como etanol e gama-hidroxi-butilato), e outras substâncias classificadas como “diversos”, como a fenciclidina (PCP), a fenitoína e a escopolamina.

Atualmente, as substâncias mais conhecidas por serem utilizadas como DFCs são o etanol, os benzodiazepínicos, o gama-hidroxibutirato (GHB) e a KET, podendo ser usadas separadas ou em associação que, quando administradas juntamente com etanol, formam uma mistura potencialmente depressora do SNC. Devido a essas substâncias serem mundialmente conhecidas como DFC, e aos inúmeros relatos de casos de vítimas de estupro e violência, outras drogas foram tomando espaço nesse cenário, entre elas a KET. No Brasil, de acordo com o artigo 217-A do Código Penal Brasileiro, quando não há discernimento para a prática do ato ou se a vítima não pode oferecer resistência, o crime é enquadrado em estupro de vulnerável, com uma penalidade agravada (TAKITANE et al., 2017).

A KET (Fig. 1) é uma molécula derivada do cloridrato de fenciclidina (PCP), com efeito anestésico para uso veterinário e em emergências médicas, porém com algumas restrições. Na última década, o uso da KET está associado como droga recreativa e de "clube", pelos seus efeitos alucinógenos e estimulantes, causando euforia, distorções visuais e auditivas; também pelo uso como DFC, com o propósito de induzir amnésia e fazer vítimas de abuso sexual. Como DFC, a KET pode ser encontrada principalmente na forma de líquido incolor e inodoro, podendo ser administrada via intramuscular; também como pó branco, partindo de uma solução líquida injetável que, após passar por um processo de evaporação, obtém-se somente o pó, o qual pode ser inalado ou fumado, podendo ser encapsulado para facilitar a distribuição. Devido às características organolépticas discretas, essas diferentes formas de apresentação tornam-se facilmente disfarçadas quando misturadas a bebidas (ADAMOWICZ; KALA, 2005).

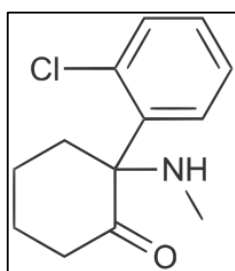


Figura 1. Estrutura química da KET.

Outro termo utilizado para crimes sob a administração de drogas é “*Drug facilitated sexual assault (DFSA)*” ou Ataque Sexual Facilitado por Drogas, usado para descrever incidentes de abuso sexual em que a vítima é incapaz de consentir o ato

sexual por estar sob efeito de drogas ou consumo de bebidas alcoólicas. Gee e colaboradores (2006) classificaram *DFSA* em dois tipos: (i) “*DFSA* proativa”, em que a vítima é secretamente ou com força administrada a uma substância incapacitante ou desinibidora por um agressor com a finalidade de abuso sexual; e (ii) “*DFSA* oportunista”, em que um perpetrador pratica atividade sexual com uma vítima que é profundamente intoxicada, a ponto de estar quase ou totalmente inconsciente (FIORENTIN; LOGAN, 2018).

Diante desse cenário com uso dessas substâncias como DFCs sexuais, este trabalho objetiva demonstrar a importância do atendimento e da análise toxicológica de vítimas que são, na maioria das vezes, mulheres e adolescentes frequentadores de festas *rave*, local onde costuma ocorrer a prática desses crimes.

2. OBJETIVOS

Realizar revisão bibliográfica do uso da cetamina como droga facilitadora de crime nas bases de dados *Pubmed*, *Web of Science* e *Science Direct*, nos últimos dez anos.

3. METODOLOGIA

Uma pesquisa bibliográfica foi realizada abordando o uso da cetamina como DFC, nos últimos dez anos e nas seguintes bases de dados: *Pubmed*, *Web of Science* e *Science Direct*. As palavras-chave de frases como “*ketamine club drugs*” e “*ketamine drug facilitated crime*” foram utilizadas nessas três bases. A pesquisa não se restringiu a artigos somente em inglês, incluindo buscas com os respectivos termos em português. Entre os trabalhos procurados estão artigos de busca e de revisão, enciclopédias, capítulos de livros e casos clínicos.

Na pesquisa da base de dados *Pubmed*, o termo “*ketamine club drugs*” gerou mais de 570 trabalhos científicos, sendo que com a busca do termo “*ketamine drug facilitated crime*”, cerca de 50 documentos. Na busca realizada em *Web of Science*, o termo “*ketamine club drugs*” resultou em mais de 80 trabalhos, e o termo “*ketamine drug facilitated crime*”, em um pouco mais de 10 artigos. Na base de dados *Science Direct*, a busca com “*ketamine club drugs*” gerou mais de 500 trabalhos científicos, e a busca com “*ketamine drug facilitated crime*”, cerca de 240 documentos. Foram usados critérios de exclusão tais como documentos que abordassem outras drogas,

que não a cetamina, tanto como uso abusivo quanto DFC. A partir dessa pesquisa, a seguir estão apresentados os resultados avaliados.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A KET, 2-(o-clorofenil)-2-(metilamino)-cicloexanona, pode ser comercializada como solução injetável para uso humano, geralmente pediátrico, e uso veterinário. Popularmente conhecida como “*Special K*” e “*Key*”, é um composto relacionado estruturalmente com a PCP e foi sintetizada em 1962 pelo cientista americano Calvin Stevens, quando procurava um anestésico para substituir o PCP, pois este não era adequado para uso em seres humanos devido aos graves efeitos alucinógenos (KOHRS; DURIEUX, 1998). A KET pode ser encontrada na forma líquida (injetável), podendo ser comprimida, deglutida ou fumada juntamente com canábis ou tabaco, ou ainda inalada juntamente com cocaína, conhecida como “*Calvin Klein*” (CK), sendo a forma inalatória a mais comumente usada por usuários para fins recreativos (TAKITANE et al., 2017).

As apresentações mais comuns de KET são o Ketalar®, a Clortamina® e a Ketamin S®. No Brasil, este fármaco é registrado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), na forma de solução injetável como Ketamin® (Cloridrato de Dextrocetamina – substância ativa), é indicado como anestésico em intervenções diagnósticas e cirúrgicas que não necessitem de relaxamento muscular, indicado também como adjuvante anestésico para complementar outras substâncias de baixa potência em anestésias (Ketamin®, 2015). Diferente do que encontramos em anestésicos e sedativos, a KET não diminui a respiração e funções básicas do SNC, sendo considerada com ampla margem de segurança. A KET se diferencia de outros medicamentos da sua classe por ter três efeitos principais: analgesia (alívio da dor), hipnose (sedação) e amnésia anterógrada. A KET pode estimular a atividade no sistema límbico, parte do cérebro envolvida no controle de algumas funções autonômicas e em atividades associadas à motivação e à emoção. As alucinações causadas pelo uso dessa substância estão diretamente relacionadas à dose; assim, quanto maior a dose, maiores são os efeitos alucinógenos dos usuários, sendo potencializado quando administrado em combinação com bebida alcoólica, motivo pelo qual é comumente usado em crimes de estupro, roubo, entre outros. Estudos relatam que a KET tem ação semelhante a outras drogas de abuso, como a cocaína

e anfetamina, por possuir capacidade de provocar sensibilização após uso contínuo, relacionada com fenômenos de dependência e tolerância (SILVA et al., 2010).

A KET foi inserida na prática clínica nos anos 80 como anestésico, anteriormente usada em animais de grande porte em clínicas veterinárias. No entanto, é usada em pacientes em hemodinâmica, indução de anestesia em pacientes asmáticos, sedação intramuscular em pacientes agitados, particularmente crianças, sedação em unidades de tratamento intensivo e na troca de curativos em pacientes queimados. Além disso, tem sido utilizado como antidepressivo em casos refratários de tentativas de suicídios (SILVA et al., 2010). A KET consta na Portaria/SVS nº 344 de 12 de maio de 1998, que aprova o regulamento técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial, classificada como “Lista C1 – Lista das outras substâncias sujeitas a controle especial” (BRASIL, 2018).

4.1. Mecanismo de ação da cetamina

A KET é um antagonista não competitivo do receptor glutamatérgico NMDA (N-metil-D-aspartato) e atua no sítio de ligação da PCP, que se encontra nesse canal iônico. Dessa forma, a KET impede as ações do glutamato – principal neurotransmissor excitatório – sobre esse tipo de receptor (HAAS; HARPER, 1992; A BRESSAN; PILOWSKY, 2003). A KET, assim como seu produto de biotransformação, a norcetamina (NKET), pode se ligar a outros receptores, como dopaminérgicos, serotoninérgicos, colinérgicos, opioides e canais de sódio (DU JARDIN et al., 2016).

4.2. Farmacologia da cetamina

A molécula da KET tem peso molecular de 237,7 g/mol e pKa de 7,5, é comercializada na forma racêmica, como um pó branco cristalino, e possui ponto de fusão de 260°C. Pode ser usada na prática clínica tanto na forma racêmica quanto na forma de isômero levógiro (S)-(+)-KET, sendo este de 3 a 4 vezes mais potente que o isômero dextrógiro (R)-(-)-KET, e em doses analgésicas produz menos alterações psíquicas e agitação do que as formas racêmicas e seu isômero dextrógiro (KOINIG et al., 2000). A (S)-KET é duas vezes mais potente que a forma racêmica para prevenir a sensibilização central da medula espinhal (SILVA, et al., 2010; ANDRADE et al., 2013).

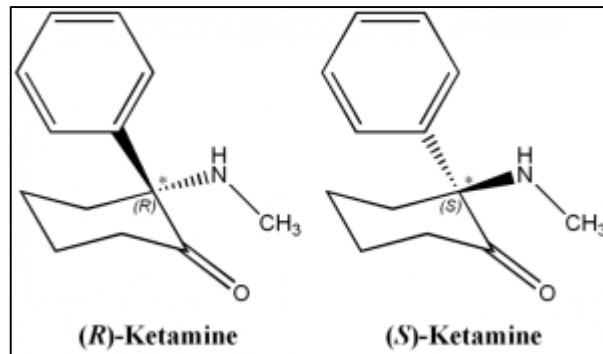


Figura 2. Estruturas enantioméricas da KET.

A KET não é caracterizada por causar sedação profunda ou hipnose; mas sim, efeitos diferenciados quando comparados a outros anestésicos, relatados como anestesia dissociativa, em que o fármaco causa perda sensorial, amnésia e paralisia dos movimentos, sem que os pacientes percam totalmente a consciência, podendo permanecer de olhos abertos e tendo movimentos involuntários dos membros, podendo ser confundidos com excitação anestésica. Também apresentam um estado de transe, se sentindo “desconectados” (PONCE; FUKUSHIMA, 2017; FEIFEL, 2016).

Os efeitos relacionados ao sistema cardiovascular, ao contrário de outros anestésicos, são aumento de pressão arterial, frequência cardíaca e débito cardíaco. A KET é uma droga utilizada em pacientes com risco de hipotensão durante anestésias e embora não cause arritmia, não é indicada para pacientes com risco de isquemia miocárdica. Observa-se pouco efeito sobre o sistema respiratório, raramente causando apnéia após doses anestésicas. Altas doses de KET por via venosa, maiores de 2 mg/kg, e de forma rápida e maior que 40 mg/min, causam maiores efeitos psicomiméticos (ANDRADE et al., 2013). Doses de indução da KET causam pequenas diminuições na depressão respiratória, sendo menos graves que outros anestésicos. É um potente broncodilatador devido seus efeitos simpaticomiméticos indiretos, sendo recomendada para pacientes com alto risco de broncoespasmo. Age sobre o SNC aumentando o fluxo sanguíneo cerebral e a pressão intracraniana, não sendo indicado para pacientes com isquemia cerebral. Produz efeitos indesejáveis como pesadelos, sensação de corpo flutuante ou “*body high*”, delírios ou ilusões, frequentes na primeira hora após emergência, esses efeitos podem ser atenuados através da hiperventilação. Outros efeitos farmacológicos relatados pelo uso da KET são aumento do tônus muscular, da glicose sanguínea, cortisol e prolactina plasmáticos, e a diminuição da pressão intra-ocular. Após a administração de KET, as pupilas

dilatam moderadamente, podendo haver lacrimejamento e salivação (GOODMAN, 2001; OLIVEIRA et al., 2004).

Por apresentar efeitos que diferem dos demais fármacos antidepressivos, a KET também é usada na clínica médica pelas suas características antidepressivas, tendo maior eficácia em curto espaço de tempo e rápido início de ação. Assim como os benzodiazepínicos – que muitas vezes são usados em associação com a KET para reverter quadros de suicídio – a KET causa amnésia anterógrada, provocando “apagões”, em que o indivíduo não consegue fixar novas informações e em que a memória pode ser formada, porém não é consolidada; assim, as memórias que ocorreram antes do evento traumático não são afetadas. A KET possui algumas características que limitam seu uso rotineiro na prática clínica como antidepressivo, como os efeitos agudos dissociativos e psicodélicos, os efeitos hemodinâmicos, a durabilidade terapêutica e o potencial de abuso, podendo causar dependência (FEIFEL, 2016).

4.3. Farmacocinética e Farmacodinâmica da cetamina

Devido a sua lipossolubilidade, a KET possui um grande volume de distribuição (aproximadamente 3 L/Kg), uma biodisponibilidade de 93%, tempo de meia-vida plasmático de 186 minutos e um clearance no intervalo de 12 a 28 mL/kg/min⁻¹. Sua biotransformação é feita pelas enzimas microssomais hepáticas, por N-desmetilação, formando o produto de biotransformação NKET, que é desidrogenado, formando dehidronorcetamina, conforme a Figura 3. Esses produtos são conjugados a derivados glicuronídeos hidrossolúveis, tendo excreção urinária. A NKET é o principal produto de biotransformação para análises toxicológicas, podendo ser detectada em amostra de urina por Cromatografia Gasosa acoplada a detector de Massas (CG/EM). Cerca de 2% da KET é eliminada na sua forma inalterada, outros 2% é excretado sob a forma de NKET e 16% como dehidronorcetamina. Alguns estudos demonstram que a dehidronorcetamina apresenta-se em maior quantidade na excreção urinária, indicando que este produto poderia ser o biomarcador do uso dessa droga em análises de urina (KIM et al., 2008).

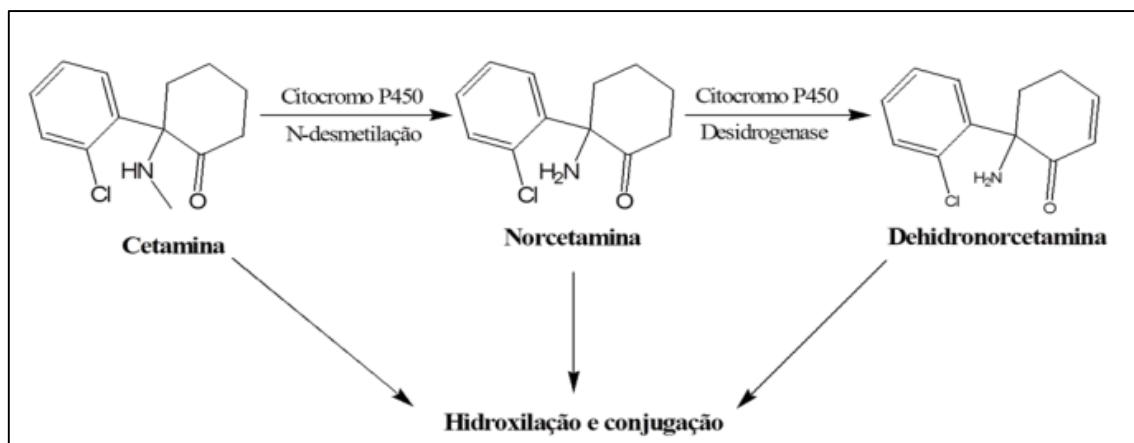


Figura 3. KET e seus produtos de biotransformação (KIM et al., 2008).

A KET pode ser administrada pelas vias venosa, muscular, oral, retal e nasal, sendo as vias venosa e muscular as mais usadas na prática clínica, enquanto que a via oral é a mais utilizada em casos de uso recreativo. Na administração pela via intravenosa, a dose de KET é de 0,5 a 2 mg/kg, em *bolus*, e de 30 a 90 µg/kg/min, para manutenção, atingindo seu efeito máximo entre 30 e 60 segundos, com tempo de meia-vida de distribuição curto, de 11 a 16 minutos. Segundo a Organização Mundial da Saúde, doses intravenosas acima de 11,3 mg/kg podem ser consideradas letais. A KET também é rapidamente absorvida pela via intramuscular, com doses de 4 a 6 mg/kg, com uma meia-vida de absorção de 2 a 17 minutos, pela via nasal possui uma absorção máxima em 20 minutos (OLIVEIRA et al., 2004). A administração por via oral, sob efeito de uma dose de 3 a 10 mg/Kg, pode causar sedação entre 20 e 45 minutos (TURHANOĞLU et al., 2005; ANDRADE et al., 2013).

Tabela 1. Características farmacocinéticas e farmacológicas da KET.

| VIAS DE ADMINISTRAÇÃO | CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA MÁXIMA | JANELA TERAPÊUTICA | EFEITOS SNC | EFEITOS CARDIOVASCULARES | EFEITOS RESPIRATÓRIOS |
|-----------------------|--------------------------------|---|---|---|-----------------------------------|
| Venosa | 30 a 60 seg | <i>bolus</i> : 0,5 – 2 mg/kg manutenção: 30 – 90 µg/kg/min | aumento do fluxo sanguíneo cerebral e da pressão intracraniana, | aumento da pressão arterial, frequência cardíaca e débito | raramente apnéia, broncodilatação |
| Intramuscular | 2 a 17 min | 4 – 6 mg/kg | analgesia, sedação, amnésia | | |
| | | | | | |

| | | | | | |
|------|-------------|----------|---|----------|--|
| Oral | 20 a 45 min | 10 mg/kg | anterógrada, efeitos psicomiméticos, pupilas levemente dilatadas, lacrimejamento e salivação | cardíaco | |
|------|-------------|----------|---|----------|--|

4.4. Análise toxicológica de cetamina

A análise toxicológica para detecção de DFC pode ser realizada em diversas matrizes biológicas, como urina, plasma, sangue total, fluido oral e cabelo. Na tabela 2 são apresentados exemplos de alguns estudos realizados com diferentes amostras biológicas e métodos analíticos, com o propósito de identificar essas drogas em vítimas de abuso sexual e também como uso recreativo.

Tabela 2. Análise toxicológica de KET e seus produtos de biotransformação.

| AMOSTRA | MÉTODO ANALÍTICO | ANALITO | LIMITE DE DETECÇÃO | REFERÊNCIA |
|---------|------------------|--------------------------------|--|-------------------------|
| Urina | CG/EM | KET e NKET | 5 – 9 ng/mL para ambos analitos. | Cheng et al. (2008) |
| | CG/FID | KET | 8 µg/L | Xiong et al. (2010) |
| | CG/EM | KET | 0,12 µg/mL | Adamowicz e Kała (2010) |
| | CL/EM | KET e NKET | cetamina: 2 ng/mL norcetamina: 0,2 ng/mL | Lin et al. (2013) |
| | CG/EM | KET, NKET e dehidronorcetamina | 0,25 ng/mL; 0,10 ng/mL e 0,10 ng/mL, respectivamente. | Bairros (2014) |
| | CG/EM | KET | 0,91 µg/mL | Xu e Liu (2017) |
| | CG/EM | KET | 0,01 µg/mL para | Lian et al. |

| | | | | |
|----------------|---|------------|--|---|
| Urina e Plasma | | | ambas amostras | (2012) |
| | Microextração em fase sólida – CLAE/EM/EM | KET | urina: 0,3 ng/mL plasma: 0,2 ng/mL | Napoletano et al. (2012) |
| | CG/EM/EM | KET e NKET | 5 ng/mL para ambos analitos e amostras. | Moreno et al. (2015) |
| Cabelo | CL/EM/EM | KET | 0,1 ng/mg | Tabernero et al. (2009) |
| | Headspace – Microextração de fase sólida acoplada a CG/EM | KET | 0,06 ng/mg | Merola et al. (2010) |
| | CLAE/EM – Orbitrap | KET e NKET | 0,05 ng/mg de cetamina e 0,10 ng/mg de norcetamina. | Miyaguchi e Inoue (2011) |
| | CLAE/EM/EM | KET e NKET | 0,5 pg/mg | Zhu et al. (2011) |
| | CLAE/EM | KET e NKET | 0,02 ng/mg para ambos analitos. | Favretto et al. (2013) |
| | CLUAE/EM | KET | 2,4 pg/mg | Salomone et al. (2015) |
| Fluido oral | CL/EM/EM | KET | 0,05 a 1,2 ng/mL | Sergi et al. (2010) |
| | CL/EM/EM | KET | 0,5 ng/mL | Montesano et al. (2015) |
| Sangue total | CLUAE/EM | KET e NKET | 0,5 ng/mL para ambos analitos. | Odoardi, Anzillotti e Strano-Rossi (2014) |
| | CL/EM/EM | KET e NKET | cetamina: 0,5 ng/mL norcetamina: 0,05 ng/mL | Fisichella et al. (2015) |

De uma forma geral, em análises toxicológicas de âmbito forense, o sangue pode ser considerado a matriz padrão-ouro para monitoramento do uso de drogas por permitir a relação com o estado clínico do indivíduo. Entretanto, permite a detecção de drogas e/ou seus produtos de biotransformação em 24-48 horas e as condições de

coleta dessa amostra fora de ambiente hospitalar são de difícil execução, motivo pelo qual se tem considerado o *screening* em outras matrizes, como fluido oral. O interesse na utilização do fluido oral como uma matriz alternativa ao sangue tem crescido muito ao longo das últimas décadas, principalmente devido ao fato de ser de fácil obtenção, coleta não-invasiva, dificuldade de adulteração, relativo baixo custo de coleta e possibilidade de obtenção desta matriz *in loco*; entretanto, essa matriz está relacionada ao uso recente e tem importância quando coletada em curto intervalo de tempo após a ocorrência de crimes facilitado por drogas. Quando possível a coleta em até 24 horas após o episódio, o uso de fluido oral como matriz biológica oferece uma importante informação complementar, pois permite a detecção de droga inalterada, revelando consumo recente de KET, indicando que a vítima está sob efeito desta droga especificamente. A detecção de KET em fluido oral indica uso recente, ao passo que a detecção dessa droga e/ou seus produtos de biotransformação em urina pode não indicar uso recente da substância. A amostra de cabelo é considerada importante matriz alternativa nos casos em crimes facilitados por drogas, devido a possibilidade de detecção de uso pretérito. Essa matriz biológica torna-se importante nos casos em que a vítima se apresenta à emergência semanas ou meses após a agressão (UNODC, 2011; LOGAN, 2013).

Em amostras de urina é possível detectar a KET e seus produtos de biotransformação por cerca de até 72 h, dependendo das condições individuais, padrão de uso e dose administrada, após a ocorrência do crime de abuso sexual facilitado por drogas. Após 4 horas, os produtos de biotransformação já aparecem na urina em concentrações suficientes para detecção por imunoenensaio. Essa janela analítica é maior que a obtida para o sangue total, onde um resultado positivo demonstra que a vítima foi exposta à KET em um período menor que 48 horas, mas menor que a janela analítica que pode ser obtida do cabelo, a qual pode refletir uso em semanas e até meses, dependendo do comprimento do fio de cabelo coletado para análise, considerando que o cabelo cresce cerca de 1 cm por mês (UNODC, 2011).

De acordo com as diretrizes de análise forense de abuso sexual facilitado por drogas e outros atos criminosos, da UNODC (2011), a detecção de KET em amostras biológicas pode fornecer informações sobre alguns efeitos farmacológicos e farmacocinéticos, possibilitando relacionar os sintomas causados por DFCs, como

amnésia anterógrada, perda da consciência, entre outros efeitos citados, causados pela administração de bebidas alcoólicas e outras drogas (MONTESANO et al., 2015). Na Tabela 3 compilamos os limites de corte preconizados pela literatura (UNODC, 2011; FISICHELLA et al., 2015; MORENO et al., 2015; BAIRROS, 2014; ZHU et al., 2011; SERGI et al., 2010) para a KET e NKET nas diferentes matrizes biológicas.

Tabela 3. Limites de corte para detecção da KET e NKET em diferentes matrizes biológicas.

| SUBSTÂNCIA | SANGUE TOTAL (CL/EM/EM) | PLASMA (CG/EM) | URINA (CG/EM) | CABELO (CLAE/EM/EM) | FLUIDO ORAL (CL/EM/EM) |
|------------|-------------------------------|-------------------|------------------|------------------------|---------------------------|
| KET | 0,5 ng/mL | 5 ng/mL | 0,25 – 1 ng/mL | 0,5 pg/mg | 0,05 – 1,2 ng/mL |
| NKET | 0,05 ng/mL | 5 ng/mL | 0,10 – 1 ng/mL | 0,5 pg/mg | ---- |

4.5. Cenário mundial do uso de cetamina

Há um número considerável de casos classificados como abuso sexual facilitado por drogas – sendo um problema mundial – em que as vítimas deparam-se com um típico cenário no qual um abusador induz uma pessoa a ingerir uma bebida, geralmente alcoólica, com um medicamento depressor do SNC, na intenção de levar a pessoa à perda temporária de consciência e, conseqüentemente, agredir a vítima enquanto a mesma encontra-se inconsciente, geralmente sob efeito da associação de bebida alcoólica e outras drogas. Tanto homens quanto mulheres podem ser vítimas deste tipo de crime, tendo em comum o relato de perda de memória durante e/ou depois desses incidentes, acordarem em lugares desconhecidos, com uma vaga lembrança do ocorrido, e às vezes, podendo ainda haver um ou mais abusadores no local, mas sem a lembrança total e real de ter tido relações sexuais, efeitos causados pela amnésia anterógrada, típica de medicamentos como benzodiazepínicos, GHB e KET (NEGRUSZ; GAENSSLEN, 2003). A suspeita de crime sexual ocorre devido ao aparecimento de sinais e sintomas, como ardência local, cistite, entre outros, que muitas vezes ocorrem tardiamente, dificultando o diagnóstico laboratorial, pela maior janela analítica requerida.

No Brasil, um estudo realizado por Martinez, Almeida e Pinto (2009), do Instituto de Química da Universidade Federal do Rio de Janeiro, abordou a tradição vinda da Europa para o Brasil do uso de alucinógenos naturais obtidos de plantas em

rituais religiosos e *raves*, demonstrando que os jovens, além de utilizarem plantas ricas em substâncias alucinógenas em festas e rituais, também fazem uso de KET e outras drogas com a intenção de cometer crimes. Conhecido popularmente como “Boa noite Cinderela”, a mistura dessa substância com etanol é utilizada com a intenção de dopar indivíduos e fazê-los vítimas de assalto ou abuso sexual. Dependendo da dose administrada, essa combinação de drogas com bebida alcoólica induz a vítima a sonolência, amnésia, inconsciência, alucinações e até coma. Muitas vezes, essas drogas causam perda de inibição, dando a impressão de que a vítima está colaborando com o ato criminoso. O etanol potencializa os efeitos das drogas, gerando a falsa impressão de que a vítima está embriagada ao invés de dopada.

Os principais efeitos relatados por usuários de KET são alteração de percepções, em doses baixas, relatam sentirem-se flutuando e fora do corpo e que, em doses altas, produzem efeito alucinógeno. Os usuários referem-se a esta experiência como a entrada em um buraco (“*K-hole*”) e comparam a experiência com a sensação de sair do corpo e pairar acima deste. Alguns consideram a experiência espiritualmente significativa, já outros a consideram assustadora. Relatam que, enquanto estão em um “buraco-Ketamina”, é muito difícil mover-se e que as pessoas normalmente permanecem sentadas durante a experiência. Outros efeitos incluem boca seca, problemas respiratórios, nervosismo e batimentos cardíacos acelerados. Os usuários também sentem náuseas e/ou vômitos quando fazem uso de KET, o que pode ser um problema se esta for usada como sedativo. Eles também relatam misturas de KET com depressores, como etanol e barbitúricos, sendo prejudicial devido à totalidade do efeito da KET sobre outras drogas, não sendo uma boa mistura por causar efeitos alucinógenos e sedativo, e pela KET normalmente dominar os efeitos das outras drogas em associação.

Du Mont e colaboradores (2010) coletaram amostras de urina de 184 pessoas, vítimas de agressão sexual facilitada por drogas, e analisaram de acordo com protocolos validados por CG/EM, para as seguintes substâncias: álcool, canabinoides, cocaína, opiáceos, GHB, KET, anfetaminas, benzodiazepínicos (por exemplo, flunitrazepam, diazepam e clonazepam), MDMA e outros (como antidepressivos, relaxantes musculares e anticonvulsivantes). O estudo foi realizado em Ontário, maior província do Canadá, onde existem 35 centros de tratamento para abuso sexual. Esses locais fornecem atendimento de emergência, coleta de evidências forenses e

encaminhamento dos pacientes para agentes comunitários fornecerem apoio às vítimas, que incluem crianças, mulheres e homens. As informações foram coletadas com mulheres e homens que relataram abuso sexual. Um grupo com toxicologistas forense auxiliou para o uso de alguns critérios para identificar essas supostas vítimas que pensaram ter sido agredidas sexualmente, mas não conseguiam lembrar de detalhes, como por exemplo, se acordaram em lugares ou com pessoas desconhecidos, perceberam lesões genitais ou suspeita do uso de drogas. As vítimas tinham uma média de 25 anos de idade, sendo a maioria mulheres. As substâncias mais detectadas foram: álcool (30% dos casos), canabinoides (34%), cocaína (21%), anfetamínicos (7%) e MDMA (7%). O lorazepam foi encontrado em 6% dos casos, e o antidepressivo citalopram em 7% dos casos, GHB (1%) e KET (1%), conforme Figura 4. Apesar do álcool ter sido detectado em poucas amostras, ele foi relatado ter sido consumido por 85% das vítimas no estudo realizado anteriormente. Os autores atribuíram a baixa porcentagem de drogas detectadas conhecidas como “droga de estupro”, como flunitrazepam, GHB e KET, pelo baixo tempo de meia vida que essas substâncias possuem, considerando a apresentação tardia de muitos que suspeitavam do crime ocorrido, os autores também chamam de “falha” o fato de encontrarem drogas inesperadas em maior porcentagem de amostras analisadas e que isso seja o resultado de não existir uma triagem de substâncias de maneira mais eficaz, mesmo em lugares como este, especializados em acolher vítimas de abuso sexual.

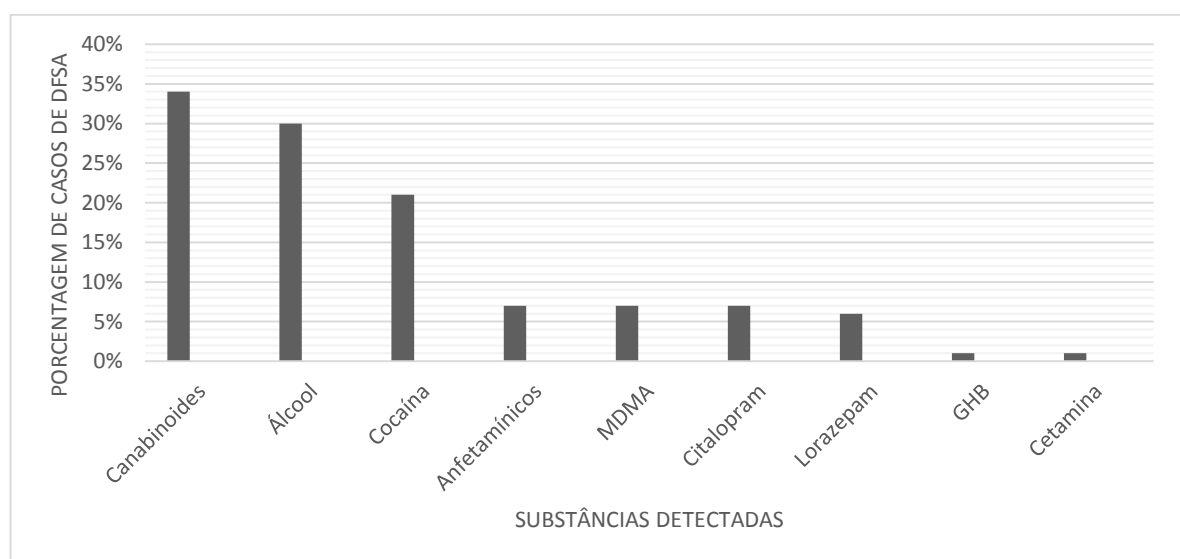


Figura 4. Gráfico de substâncias detectadas em 184 casos de abuso sexual (DU MONT et al., 2010).

Outro estudo realizado pelo Instituto Nacional de Criminalística e Criminologia, no Laboratório de Toxicologia, em Bruxelas, por Wille, Fazio e Samyn (2013), apresenta a importância de se realizar exames toxicológicos em pacientes vítimas de abuso sexual. No caso apresentado, a paciente apresentava indícios de abuso sexual e se apresentou à polícia para prestar queixa, o intervalo de tempo entre a suposta agressão e a amostragem foi de 30 horas. Na análise em amostra de sangue, a NKET foi detectada por triagem por CG/EM e diazepam e nordiazepam via Cromatografia Líquida de Alta Eficiência com detector Ultravioleta (CLAE/UV/DAD). A análise por CG/EM em amostra de urina revelou KET, NKET, nordiazepam, e temazepam. A análise de urina usando Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplada a detector de Massas sequencial (CLAE/EM/EM) revelou concentrações de temazepam a 25 ng/ml, nordiazepam a 10 ng/ml, KET em 26 ng/ml e NKET a 31 ng/ml. A análise de amostra de cabelo, nesses casos, é de interesse para distinguir entre o uso eventual e uso crônico dessas substâncias (WILLE; FAZIO; SAMYN, 2013), como no caso de vítimas *post mortem*.

4.6. Outras substâncias usadas como DFC

Os analgésicos são fortes depressores do SNC, quando combinados com bebidas alcoólicas, causam sonolência, tontura, redução na frequência respiratória, problemas na coordenação motora, comprometimento da memória, alterações comportamentais e risco de overdose. O Cloridrato de Tramadol®, por exemplo, um potente analgésico opioide, possui efeitos adversos como distúrbios de origem psíquica, que variam individualmente de intensidade e natureza. Entre esses distúrbios estão: alterações no humor, alterações na atividade e alterações cognitivas e sensoriais, como comportamento alterado e distúrbios de percepção. Também podem ser observadas alucinações, distúrbios do sono, confusão e pesadelos. Esses efeitos adversos se acentuam quando associado a outras drogas ou administrado com bebida alcoólica (Cloridrato de Tramadol®, 2017).

Em combinação com bebidas alcoólicas, a administração de antidepressivos aumentam as reações adversas e o efeito sedativo, além de diminuir a eficácia dos antidepressivos, como o Cloridrato de Sertralina®, por exemplo, principalmente em associação a outros fármacos e/ou álcool. Entre os sintomas estão os efeitos adversos mediados pela serotonina, tais como sonolência, distúrbios gastrintestinais (como

náusea e vômito), taquicardia, tremor, agitação e tontura (CRF-SP, 2012, Cloridrato de Sertralina®, 2017).

Entre os antihistamínicos combinados com bebidas alcoólicas, está a difenidramina (ex.: Difenidrin®), um antihistamínico de primeira geração, com atividade anticolinérgica, indicado para o tratamento de reações alérgicas, como adjuvante da epinefrina na anafilaxia. É indicada também para prevenção de reações anafilactoides ou alérgicas durante cirurgias em pacientes alérgicos. O fármaco também é usado por seus efeitos sedativos e antieméticos. Depressores do SNC, como etanol, hipnóticos, sedativos e tranquilizantes, intensificam o efeito do fármaco (Difenidrin®, 2017).

A Clozapina®, um antipsicótico indicado para redução de riscos de ações suicidas em pacientes com esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo, também indicado para transtornos psicóticos ocorridos em pacientes com a doença de Parkinson. Pode potencializar os efeitos do etanol e depressores do SNC, como narcóticos, antihistamínicos e benzodiazepínicos, sendo usada como DFC por causar sedação e amnésia quando associado a bebidas alcoólicas (Clozapina®, 2018).

O Fenobarbital (ex.: Gardenal®) é um anticonvulsivante da classe dos barbitúricos. Age no SNC e é utilizado para prevenir o aparecimento de convulsões em indivíduos com epilepsia ou crises convulsivas de outras origens. O consumo de bebidas alcoólicas juntamente com esse fármaco potencializa os efeitos depressores, podendo levar à óbito por parada cardiorrespiratória (Gardenal®, 2018).

A escopolamina (ex.: Buscopan®) é um alcaloide anticolinérgico com atividade antagonista muscarínica, indicado para tratamento dos sintomas de cólicas gastrointestinais, cólicas e movimentos involuntários anormais das vias biliares e cólicas dos órgãos sexuais e urinários. Causa síndrome anticolinérgica caracterizada por midríase e paralisia em acomodação visual, mucosas secas, distúrbios mentais (agitação, confusão, delírio, alucinações), hiperventilação, hipertermia e taquicardia sinusal. Porém, também é usada por um número limitado de usuários de drogas ilícitas, geralmente por suas propriedades alucinógenas (VAN SASSENBROECK et al., 2005).

A Burundanga é um extrato de plantas do gênero *Datura* capaz de causar intoxicação por escopolamina. Devido sua capacidade de causar efeitos como

amnésia anterógrada e comportamento submisso, pode ser administrada por criminosos na forma de bebida para prática de roubos e crimes de abuso sexual. O uso de doses maiores pode induzir delírios e perda da consciência, tendo efeitos com duração de 1-2 horas (URIBE et al., 2005). Um estudo realizado na Espanha, por Muñiz, Ferrando e Redondo (2016), abordou casos de crimes cometidos pelo uso de Burundanga, popularmente conhecida como "droga da vontade" por sua suposta capacidade de alterar funções cognitivas. O objetivo do estudo foi realizar um protocolo de submissão química à administração de substâncias psicoativas com finalidade criminal, o qual exige atenção no serviço de emergência. Em um dos atendimentos ocorridos no serviço de emergência do Hospital Universitário de Son Espases, uma mulher relatou suspeitar de abuso sexual devido aos sintomas apresentados nas últimas 24 horas, comentando a possibilidade de que algo havia sido colocado na sua bebida. No exame físico ela apresentou-se obcecada e confusa, com fala incoerente e visão turva. Foi realizada análise toxicológica em amostra de urina por imunoensaio, apresentando resultados negativos para canábis, benzodiazepínicos, anfetamínicos, ecstasy, cocaína e opiáceos. Posteriormente, um quadro anticolinérgico persistiu, sendo realizada análise toxicológica em amostra de urina da vítima por CG/EM, apresentando um resultado positivo para escopolamina. Neste caso, o diagnóstico de intoxicação por escopolamina baseou-se no quadro anticolinérgico e nos resultados da análise toxicológica, demonstrando a importância de um protocolo de análise toxicológica para esses casos, em que as vítimas são dopadas com substâncias que as tornem incapazes de agir ou tomarem decisões de forma consciente, tornando as vítimas vulneráveis às intenções de um criminoso (MUÑIZ; FERRANDO; REDONDO, 2016).

Atualmente, os benzodiazepínicos mais encontrados nos casos de *DFSA* são bromazepam, alprazolam, midazolam, oxazepam, diazepam, triazolam, temazepam, tetrazepam, nordazepam, lorazepam e clonazepam. Antigamente, o flunitrazepam (ex.: Rohypnol®) era o fármaco mais utilizado. Essa classe de medicamentos é depressora do SNC e são usadas nesses crimes devido seus efeitos colaterais, como sedação, sonolência, tontura, desorientação, falta de coordenação, perda de consciência, comprometimento da memória e amnésia anterógrada, os quais acentuam-se quando associados ao etanol (FIORENTIN; LOGAN, 2018). Diferentemente da amnésia retrógrada, em que o indivíduo recorda dos fatos

ocorridos depois do trauma sofrido, esquecendo dos fatos passados; na amnésia anterógrada, o indivíduo lembra dos fatos ocorridos a longo prazo, porém não dos acontecimentos recentes, é também conhecida como "apagão" ou incapacidade de criar novas memórias; ou seja, a pessoa perde a memória, semelhante aos apagões alcoólicos. Em função desses efeitos, torna-se difícil a obtenção de pistas sobre o ocorrido com as vítimas, sendo inicialmente confundido com embriaguez (ANGLIN; SPEARS; HUTSON, 1997; HINDMARCH; BRINKMANN, 1999).

Outra substância utilizada como DFC é o GHB, popularmente conhecido como "droga do estupro", "ecstasy líquido", "líquido X" e "scoop". Inicialmente inserido como anestésico, foi abandonado para uso terapêutico devido seus efeitos colaterais indesejados (delírio e contração muscular). Doses relativamente baixas de GHB induzem o usuário a um estado agradável de relaxamento e tranquilidade, inibições reduzidas e leve sonolência. Doses mais altas podem induzir efeitos como euforia, confusão, tontura, náuseas, vômitos, agitação, perda de visão periférica, bradicardia, hipotermia, hipersalivação, alucinações e amnésia de curto prazo. Os efeitos do GHB também se acentuam quando combinado com outros depressores do SNC, como o etanol (LI; STOKES; WOECKENER, 1998; FRANCIS et al., 1999).

Atualmente, não existe forma farmacêutica registrada no Brasil à base de GHB. No Brasil, a Portaria/SVS 344/98 classifica tanto o flunitrazepam, quanto o GHB e o fenobarbital, na "Lista B1 - Lista das Substâncias Psicotrópicas", sujeitas a notificação de receita "B". Portanto, sendo de acesso razoável aos usuários e compradores dessas drogas, desde que possuam receita de controle especial. Alguns analgésicos opioides, como o tramadol, estão classificados na "Lista A2 - Lista das substâncias entorpecentes de uso permitido somente em concentrações especiais", sujeitas a notificação de receita "A". Já, alguns antidepressivos e antipsicóticos, como a sertralina e a clozapina, constam na lista C1, "Lista das outras substâncias sujeitas a controle especial" (BRASIL, 2018).

Recentemente, Fiorentin e Logan (2018) identificaram diferentes substâncias utilizadas em 1000 casos de agressão sexual, com suspeita de uso de drogas, no período de um ano, nos Estados Unidos. Segundo os autores, a maioria das vítimas são mulheres, com média de idade de 26 anos. Amostras de sangue total e urina foram coletadas e analisadas por CG/EM e CL/EM/EM. No geral, a substância que prevaleceu nas análises de ambas matrizes biológicas foi o álcool (31%), seguida de

canabinoides (29%), anfetaminas/metanfetaminas (16,5%), cocaína e seus produtos de biotransformação (10,5%), clonazepam (7,5%), GHB (6%), KET/NKET (0,5%). Entre outras drogas encontradas estão os antihistamínicos, como a difenidramina (6,5%), antidepressivos, como o citalopram (5%), opioides, como a morfina (4,5%), anticonvulsivantes (5%) e barbitúricos (0,5%), as substâncias são apresentadas na Figura 5. Os autores constataram que o etanol tem sido a substância mais administrada com medicamentos com a intenção de cometer crimes de abuso sexual. Também foi relatado o policonsumo de drogas em casos de *DFSA*, demonstrando que a maioria dos casos analisados envolveu o uso de duas ou mais substâncias.

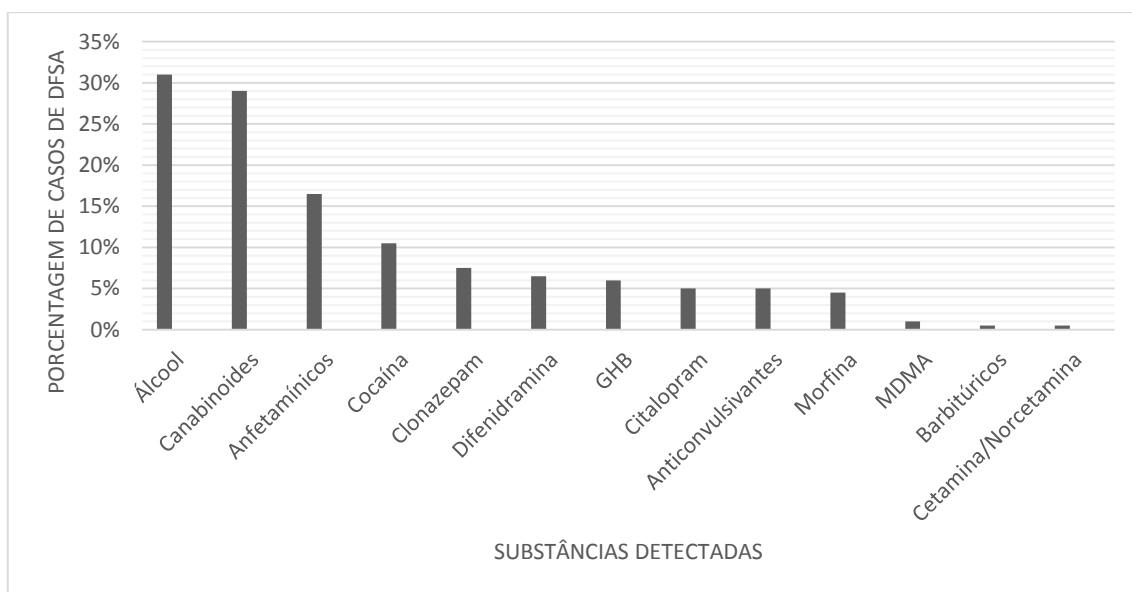


Figura 5. Gráfico de substâncias detectadas em 1000 casos de abuso sexual (FIORENTIN; LOGAN, 2018).

Segundo Fiorentin e Logan (2018), os canabinoides fazem parte da segunda maior classe identificada como DFC, atrás apenas do etanol. Com a legalização de descriminalização da droga em alguns Estados americanos, tornou-se mais fácil a preparação oral de canábis disponíveis, com altas doses de THC (delta-9-tetra-hidrocanabinol), em bebidas e doces, como caramelos, chocolates, balas duras, gomas, pirulitos e assados, biscoitos, brownies e muffins. A droga também pode ser administrada em duas situações distintas, tanto para potencializar os efeitos de outras drogas, quanto para ser compartilhada entre a vítima e o infrator, para mais tarde o mesmo tirar vantagem sexual da vítima debilitada. A canábis também pode ser ingerida voluntariamente por um indivíduo que, posteriormente, torna-se vítima de agressão sexual. (FIORENTIN; LOGAN, 2018).

5. CONCLUSÃO

Com o uso dessas drogas como DFCs em diversos lugares do mundo, vale ressaltar a importância de protocolos de atendimento e acolhimento das vítimas desse tipo de crime em locais especializados. A análise toxicológica de fluidos biológicos das vítimas é de extrema importância e tem uma grande relevância quando se trata de pesquisa e identificação de casos em que essas vítimas são expostas, tendo em vista que, na maioria das vezes, elas têm apagões, não sendo possível a identificação imediata desses crimes baseada somente em relatos. Nesse caso, a detecção do uso de DFCs é importante para prevenir futuros incidentes e investigar supostos criminosos. Há a necessidade de definição de protocolos padronizados de coleta e análise de matrizes biológicas, em vítimas de crimes sexuais, sendo essencial o gerenciamento e investigação de riscos. Cabe ressaltar ainda, a importância de laboratórios de toxicologia forense implementar protocolos analíticos para detectar DFCs em suas análises de rotina, em baixas concentrações e em amostras que possuam maior tempo de detecção da droga, como cabelo, por exemplo, tendo em vista a demora de algumas vítimas para denunciar os casos. Assim, tornando possível identificar se as vítimas foram expostas a drogas em associação com bebidas alcoólicas para a prática de crimes de abuso sexual. Considerando o cenário atual de disseminação do uso de KET no Brasil, consideramos de alta relevância a inserção desta droga nas baterias analíticas de amostras de vítimas de crimes sexuais. O fato da solicitação de análise desta droga não fazer parte do protocolo médico durante a perícia local de rotina pode estar mascarando um grande problema de saúde pública, limitando ações de gerenciamento e mitigações de risco, devido à subnotificação pela falta de diagnóstico.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

A BRESSAN, Rodrigo; PILOWSKY, Lyn S. Hipótese glutamatérgica da esquizofrenia. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, [s.l.], v. 25, n. 3, p.177-183, set. 2003. Fap UNIFESP. <http://dx.doi.org/10.1590/s1516-4462003000300011>.

ADAMOWICZ, Piotr; KAŁA, Maria. Simultaneous screening for and determination of 128 date-rape drugs in urine by gas chromatography–electron ionization–mass spectrometry. **Forensic Science International**, [s.l.], v. 198, n. 1-3, p.39-45, maio 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.forsciint>. 2010.02.012.

ADAMOWICZ, Piotr; KALA, Maria. Urinary Excretion Rates of Ketamine and Norketamine Following Therapeutic Ketamine Administration: Method and Detection Window Considerations. **Journal Of Analytical Toxicology**, [s.l.], v. 29, n. 5, p.376-382, 1 jul. 2005. Oxford University Press. <http://dx.doi.org/10.1093/jat/29.5.376>.

ANDRADE FILHO, Adebai et al. **Toxicologia na prática clínica**. 2. ed. Belo Horizonte: Folium, 2013. 700p.

ANGLIN, Deirdre; SPEARS, Kelvin L.; HUTSON, H. Range. Flunitrazepam and Its Involvement in Date or Acquaintance Rape. **Academic Emergency Medicine**, [s.l.], v. 4, n. 4, p.323-326, abr. 1997. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1553-2712.1997.tb03557.x>.

BAIRROS, André Valle de. **Desenvolvimento de métodos analíticos para a identificação de drogas facilitadoras de crime em amostras de urina**. 2014. 169 f. Tese (Doutorado) - Curso de Farmácia, Universidade de São Paulo, Sao Paulo, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde/SNVS. Portaria nº344 de 12 de maio de 1998. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. Atualização das Listas de Controlados. **Diário Oficial da União**, 22 de agosto de 2018.

Buscopan®. Butilbrometo de Escopolamina. Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. Ltda. Farm. Resp.: Dímitra Apostolopoulou, CRF-SP Nº 08828. Bulário eletrônico. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/bulario-eletronico>. Acesso em 02/11/2018.

CHENG, P.-s. et al. Simultaneous Determination of Ketamine, Tramadol, Methadone, and their Metabolites in Urine by Gas Chromatography-Mass Spectrometry. **Journal Of Analytical Toxicology**, [s.l.], v. 32, n. 3, p.253-259, 1 abr. 2008. Oxford University Press. <http://dx.doi.org/10.1093/jat/32.3.253>.

Cloridrato de Sertralina®. Eurofarma laboratórios S.A.Farm. Resp.: Dra. Maria Benedita Pereira, CRF-SP Nº 30.378. Bulário eletrônico. 2017. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/bulario-eletronico>. Acesso em 02/11/2018.

Cloridrato de Tramadol®. Medley Farmacêutica Ltda.Farm. Resp.: Dra. Tatiana de Campos, CRF-SP Nº 29.482. Bulário eletrônico. 2017. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/bulario-eletronico>. Acesso em 02/11/2018.

Clozapina®. Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo, CRF-SP Nº 10.446. Bulário eletrônico. 2018. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/bulario-eletronico>. Acesso em 02/11/2018.

CRF-SP. “**Álcool x medicamentos**”.2012. Disponível em: <http://portal.crfsp.org.br/index.php/noticias/3622-alcool-x-medicamentos.html>. Acesso em 11/10/2018.

Difenidrin®. Cloridrato de Difenidramina. Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo, CRF-SP Nº 10.446. Bulário eletrônico. 2017. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/bulario-eletronico>. Acesso em 02/11/2018.

DUJARDIN, Kristian Gaarn et al (Org.). Potential involvement of serotonergic signaling in ketamine's antidepressant actions: A critical review. **Progress In Neuropsychopharmacology And Biological Psychiatry**, [s.l.], v. 71, p.27-38, nov. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2016.05.007>.

DUMONT, Janice et al. Drug-facilitated sexual assault in Ontario, Canada: Toxicological and DNA findings. **Journal Of Forensic And Legal Medicine**, [s.l.], v. 17, n. 6, p.333-338, ago. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jflm.2010.05.004>.

FAVRETTO, Donata et al. Determination of ketamine and norketamine in hair by micropulverized extraction and liquid chromatography–high resolution mass spectrometry. **Forensic Science International**, [s.l.], v. 226, n. 1-3, p.88-93, mar. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.forsciint.2012.12.013>.

FEIFEL, David. Breaking Sad: Unleashing the Breakthrough Potential of Ketamine's Rapid Antidepressant Effects. **Drug Development Research**, [s.l.], v. 77, n. 8, p.489-494, 26 nov. 2016. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ddr.21347>.

FIORENTIN, Taís Regina; LOGAN, Berry Kerr. Toxicological findings in 1000 cases of suspected drug facilitated sexual assault in the United States. **Journal of**

Forensic and Legal Medicine. v. 61, 2019, p. 56–64.

<https://doi.org/10.1016/j.jflm.2018.11.006>

FRANCIS, P et al. γ -Hydroxybutyrate Intoxication and Overdose. **Annals of Emergency Medicine.** Volume 33, Issue 4, April 1999, Page 475.

[https://doi.org/10.1016/S0196-0644\(99\)70320-3](https://doi.org/10.1016/S0196-0644(99)70320-3)

GAHLINGER, P. M. Club Drugs: MDMA, Gamma-hydroxybutyrate (GHB). Rohypnol, and Ketamine. **Am Fam Physician.** 2004 Jun 1;69(11):2619-26.

Gardenal®. Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda. Farm. Resp.: Silvia Regina Brollo CRF-SP nº 9.815. Bulário eletrônico. 2018. Disponível em:

http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=1064262018&pIdAnexo=10453561. Acesso em 02/11/2018.

GEE, D. et al. Operation MATISSE: investigating drug facilitated sexual assault. **London: The Association of Chief Police Officers (ACPO)**, 2006.

GOODMAN, A. **The pharmacological basis of therapeutics.** Alfred Goodman Gilman Joel G. 10th ed. United States of America. ISBN 0-07-135469-7, 2001. 2148p.

Hardman Lee E. Limbird eds, 12ª edição Mc Graw Hill, 2012, ISBN: 9788580551167

HAAS, D.A. e HARPER, D.G. Ketamine: a review of its pharmacologic properties and use in ambulatory anesthesia. **Anesth Prog.** 1992; 39(3): 61–68.

HINDMARCH, Ian; BRINKMANN, Rüdiger (Org.). Trends in the use of alcohol and other drugs in cases of sexual assault. **Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental**, [s.l.], v. 14, n. 4, p.225-231, jun. 1999. Wiley.

[http://dx.doi.org/10.1002/\(sici\)1099-1077\(199906\)14:43.0.co:2-3](http://dx.doi.org/10.1002/(sici)1099-1077(199906)14:43.0.co:2-3).

Ketamin®. Cloridrato de Dextrocetamina. Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo, CRF-SP N.º 10.446. Bulário eletrônico. 2015. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/bulario-eletronico>. Acesso em 02/11/2018.

KIM, Eun-mi et al. Analysis of ketamine and norketamine in urine by automatic solid-phase extraction (SPE) and positive ion chemical ionization–gas chromatography–mass spectrometry (PCI–GC–MS). **Forensic Science International**, [s.l.], v. 174, n.

2-3, p.197-202, jan. 2008. Elsevier BV.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.forsciint.2007.04.217>.

KOHR, R.; DURIEUX, M. E. Ketamine: teaching an old drug new tricks. **Anesth Analg**.1998 Nov; 87(5):1186-93.

KOINIG, Herbert et al. Analgesic Effects of Caudal and Intramuscular S(+)-Ketamine in Children. **Anesthesiology**, [s.l.], v. 93, n. 4, p.976-980, out. 2000. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/00000542-200010000-00017>.

LI, James; STOKES, Sharon Arnaud; WOECKENER, Anna. A Tale of Novel Intoxication: A Review of the Effects of γ -hydroxybutyric Acid With Recommendations for Management. **Annals Of Emergency Medicine**, [s.l.], v. 31, n. 6, p.729-736, jun. 1998. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0196-0644\(98\)70232-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0196-0644(98)70232-x).

LIAN, Kaoqi et al. A novel derivatization approach for determination of ketamine in urine and plasma by gas chromatography–mass spectrometry. **Journal Of Chromatography A**, [s.l.], v. 1264, p.104-109, nov. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chroma.2012.09.058>.

LIN, Huei-ru et al. Simultaneous quantification of amphetamine, opiates, ketamine and relative metabolites in urine for confirmatory analysis by liquid chromatography tandem mass spectrometry. **Journal Of Chromatography B**, [s.l.], v. 929, p.133-141, jun. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jchromb.2013.03.022>.

LOGAN, Berry Kerr et al. Recommendations for toxicological investigation of drug-impaired driving and motor vehicle fatalities. **Journal of Analytical Toxicology**, Oct; 37(8):552-8, 2013. DOI: 10.1093/jat/bkt059.

MARTINEZ, Sabrina T.; ALMEIDA, Márcia R.; PINTO, Angelo C.. Alucinógenos naturais: um voo da Europa Medieval ao Brasil. **Química Nova**, [s.l.], v. 32, n. 9, p.2501-2507, 2009. Fap UNIFESP. <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-40422009000900047>.

MEROLA, Gustavo et al. Determination of different recreational drugs in hair by HS-SPME and GC/MS. **Analytical And Bioanalytical Chemistry**, [s.l.], v. 397, n. 7, p.2987-2995, 27 jun. 2010. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s00216-010-3882-6>.

MIYAGUCHI, Hajime; INOUE, Hiroyuki. Determination of amphetamine-type stimulants, cocaine and ketamine in human hair by liquid chromatography/linear ion trap–Orbitrap hybrid mass spectrometry. **The Analyst**, [s.l.], v. 136, n. 17, p.3503-3511, 2011. Royal Society of Chemistry (RSC).
<http://dx.doi.org/10.1039/c0an00850h>.

MONTESANO, Camilla et al. Determination of illicit drugs and metabolites in oral fluid by microextraction on packed sorbent coupled with LC-MS/MS. **Analytical And Bioanalytical Chemistry**, [s.l.], v. 407, n. 13, p.3647-3658, 15 mar. 2015. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s00216-015-8583-8>.

MORENO, Ivo et al. Determination of ketamine and its major metabolite, norketamine, in urine and plasma samples using microextraction by packed sorbent and gas chromatography-tandem mass spectrometry. **Journal Of Chromatography B**, [s.l.], v. 1004, p.67-78, nov. 2015. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jchromb.2015.09.032>.

MUÑIZ, Isabel Gomila; FERRANDO, Jordi Puiguriguer; REDONDO, Loreto Quesada (Org.). Primera confirmación en España del uso de la burundanga en una sumisión química atendida en urgencias. **Medicina Clínica**, [s.l.], v. 147, n. 9, p.421-426, nov. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2016.06.025>.

NAPOLETANO, Sabino et al. Determination of Illicit Drugs in Urine and Plasma by Micro-SPE Followed by HPLC–MS/MS. **Chromatographia**, [s.l.], v. 75, n. 1-2, p.55-63, 21 out. 2011. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s10337-011-2156-6>.

NEGRUSZ, Adam; GAENSSLEN, R. E.. Analytical developments in toxicological investigation of drug-facilitated sexual assault. **Analytical And Bioanalytical Chemistry**, [s.l.], v. 376, n. 8, p.1192-1197, 1 ago. 2003. Springer Nature.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00216-003-1896-z>.

ODOARDI, Sara; ANZILLOTTI, Luca; STRANO-ROSSI, Sabina. Simplifying sample pretreatment: Application of dried blood spot (DBS) method to blood samples, including postmortem, for UHPLC–MS/MS analysis of drugs of abuse. **Forensic Science International**, [s.l.], v. 243, p.61-67, out. 2014. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.forsciint.2014.04.015>.

OLIVEIRA, Caio Márcio Barros de et al. Cetamina e analgesia preemptiva. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, [s.l.], v. 54, n. 5, p.739-752, out. 2004. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1590/s0034-70942004000500016>.

PONCE, F.; FUKUSHIMA, A. R.. Aspectos Farmacologicos e Toxicologicos da Cetamina: Uma Revisão de Literatura. *Brazilian Journal Of Forensic Sciences, Medical Law And Bioethics*, [s.l.], v. 6, n. 2, p.210-227, 2017. **Brazilian Journal of Forensic Sciences, Medical Law and Bioethics**. [http://dx.doi.org/10.17063/bjfs6\(2\)y2017210](http://dx.doi.org/10.17063/bjfs6(2)y2017210).

ROGERS, K. 2-(2-chlorophenyl)-2-(methylamino)-cyclohexanone, CI581, K, cat valium, jet, special K, super acid. **Encyclopedia Britannica**, Inc. May, 21, 2009.

Rohypnol®. Flunitrazepam. Farmoquímica S/A. Farm. Resp.: Dra. Marcia Weiss I. Campos, CRF-RJ Nº 4499. Bulário eletrônico. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/bulario-eletronico>. Acesso em 02/11/2018.

SALOMONE, Alberto et al. Determination of cathinones and other stimulant, psychedelic, and dissociative designer drugs in real hair samples. **Analytical And Bioanalytical Chemistry**, [s.l.], v. 408, n. 8, p.2035-2042, 17 dez. 2015. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s00216-015-9247-4>.

SERGI, Manuel et al. Micro-solid phase extraction coupled with high-performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry for the determination of stimulants, hallucinogens, ketamine and phencyclidine in oral fluids. **Analytica Chimica Acta**, [s.l.], v. 675, n. 2, p.132-137, ago. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aca.2010.07.011>.

SILVA, F. C. C. et al. Ketamina, da anestesia ao uso abusivo: artigo de revisão. **Revista de Neurociências**, 2010, v.18, n.2, p.227-237.

SOFT - Society of Forensic Toxicologists. “**Fact Sheet: drug-facilitated sexual assaults**”. 2009. Disponível em: www.soft-tox.org/files/DFSA_Fact_Sheet.pdf. Acesso em 10/10/2018.

TABERNERO, María Jesús et al. Determination of ketamine and amphetamines in hair by LC/MS/MS. **Analytical And Bioanalytical Chemistry**, [s.l.], v. 395, n. 8, p.2547-2557, 6 out. 2009. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s00216-009-3163-4>.

TAKITANE, Juliana et al. Aspectos médico-legais das substâncias utilizadas como facilitadoras de crime. **Saúde, Ética & Justiça**. 22(2):66-71, 2017.

<http://dx.doi.org/10.11606/issn.2317-2770.v22i2p66-71>

TURHANOĞLU, S. et al. Effects of different doses of oral ketamine for premedication of children. **European Journal Of Anaesthesiology**, [s.l.], v. 20, n. 1, p.56-60, 2 jun. 2005. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).

<http://dx.doi.org/10.1017/s0265021503000103>.

UNDERCOVER COLORS. **The most advanced date-rape drug test available.**

2018. Disponível em: <https://www.undercovercolors.com/>. Acesso em 04/11/2018.

UNODC – United Nations Office on Drugs and Crime. “**Guidelines for the forensic analysis of drugs facilitating sexual assault and other criminal acts**”. Nova Iorque; 2011. Disponível em:

https://www.unodc.org/documents/scientific/forensic_analysis_of_drugs_facilitating_sexual_assault_and_other_criminal_acts.pdf. Acesso em 10/10/2018.

URIBE, G. M. et al. Perfil epidemiológico de la intoxicación con burundanga en la clínica Uribe Cualla S. A. de Bogotá, D. C. **Acta Neurol Colomb**, 2005; 21:197-201.

VAN SASSENBROECK, Diederik K. et al. Three Cases of Substitution Errors Leading to Hyoscine Hydrobromide Overdose. **Clinical Toxicology**, [s.l.], v. 43, n. 7, p.861-865, jan. 2005. Informa UK Limited.

<http://dx.doi.org/10.1080/15563650500357560>.

WILLE, Sarah M. R.; FAZIO, Vincent di; SAMYN, Nele. Drug-facilitated sexual crime by use of ketamine and diazepam by a gynaecologist. **Drug Testing And Analysis**, [s.l.], v. 5, n. 9-10, p.730-735, set. 2013. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/dta.1554>.

XIONG, Jun et al. Simultaneous quantification of amphetamines, caffeine and ketamine in urine by hollow fiber liquid phase microextraction combined with gas chromatography-flame ionization detector. **Talanta**, [s.l.], v. 82, n. 3, p.969-975, 15 ago. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.talanta.2010.06.001>.

XU, Fangmin; LIU, Lingyun. Simultaneous determination of free methamphetamine, pethidine, ketamine and tramadol in urine by dispersive liquid–liquid microextraction combined with GC–MS. **Forensic Sciences Research**, [s.l.], p.1-7, 27 set. 2017. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/20961790.2017.1377386>.

ZHU, Kevin Y. et al. The establishment of a highly sensitive method in detecting ketamine and norketamine simultaneously in human hairs by HPLC-Chip–MS/MS. **Forensic Science International**, [s.l.], v. 208, n. 1-3, p.53-58, maio 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.forsciint.2010.10.028>.

**ANEXO A - SUBSTÂNCIAS ENCONTRADAS EM DFSA E OUTROS CASOS
DE DFC (UNODC, 2011)**

| | | |
|-------------------------|-------------------------------|-------------------------|
| GHB | Clorfeniramina | Canabinoides sintéticos |
| Benzodiazepines | Ciclobenzaprina | THC |
| Alprazolam | Difenidramina | Cocaína |
| Bromazepam | Doxilamina | Anfetamínicos |
| Clordiazepóxido | Hidroxizina | Anfetamina |
| Clobazam | Niaprazina | PMA |
| Clonazepam | Outras | MBDB |
| Clorazepato | Aceprometazina | MDA |
| Clotiazepam | Ácido Valproico | MDEA |
| Cloxazolam | Alimemazina | MDMA |
| Diazepam | Amitriptilina | Metanfetamina |
| Estazolam | Clonidina | Outros |
| Flunitrazepam | Clozapina | Atropina |
| Loprazolam | Ciamemazina | Ayahuasca |
| Lorazepam | Dextrometorfam | Catinonas |
| Lormetazepam | Haloperidol | Cogumelos alucinógenos |
| Medazepam | Meprobamato | Ketamina |
| Midazolam | Novos antidepressivos | LSD |
| Nitrazepam | Oxomemazina | Mescalina |
| Nordazepam | Barbitúricos | Fenciclidina |
| Oxazepam | Amobarbital | Piperazinas |
| Fenazepam | Barbital | Salvinorina A |
| Prazepam | Pentobarbital | Escopolamina |
| Temazepam | Fenobarbital | Álcool |
| Tetrazepam | Secobarbital | Etanol |
| Triazolam | Opioides (analgésicos) | |
| Hipnóticos | Codeína | |
| Zaleplon | Dihidrocodeína | |
| Zolpidem | Heroína | |
| Zopiclone | Hidromorfona | |
| Antihistamínicos | Metadona | |
| Bronfeniramina | Morfina | |
| Cetirizina | Oxicodona | |