



JULIA MARIA JAWORSKI

**ANÁLISE QUÍMICA COLORIMÉTRICA PRESUNTIVA EM LAVADO GÁSTRICO
SIMULADO CONTENDO MEDICAMENTOS ORAIS PRESENTES EM
INTOXICAÇÕES ACIDENTAIS OU PROPOSITAIS**

**GUARAPUAVA
2019**

JULIA MARIA JAWORSKI

**ANÁLISE QUÍMICA COLORIMÉTRICA PRESUNTIVA EM LAVADO GÁSTRICO
SIMULADO CONTENDO MEDICAMENTOS ORAIS PRESENTES EM
INTOXICAÇÕES ACIDENTAIS OU PROPOSITAIS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
à Banca Avaliadora, como critério para
obtenção do grau de bacharel(a) em
Biomedicina.

Orientador: Prof. Ms. João Frederico Musial

GUARAPUAVA
2019

LISTA DE FIGURAS, QUADROS E TABELAS

FIGURA		PÁG.
1	Controle do Reagente de Marquis.	9
2	Teste de detecção de Morfina na presença de suco gástrico pelo Reagente de Marquis.	10
3	Solução gástrica contendo comprimido de morfina presente em placa aquecedora.	10
4	Reação de desidratação da molécula de Morfina.	11
5	Morfina e solução gástrica aquecida contendo reagente.	11
6	Aspirina e solução gástrica aquecida contendo reagente.	12
7	Aspirina e solução gástrica aquecida, diluição em 1:2, contendo reagente	12
8	Aspirina e solução gástrica aquecida, diluição em 1:4, contendo reagente.	13
9	Tubo controle de detecção de Clonazepam por Reagente de Scott.	14
10	Tubo de Morfina (esquerda) e tubo de Clonazepam (direita).	14
11	Tubo de Clonazepam, diluição 1:1.	14

TABELA		PÁG.
1	Relação de experimentos entre reagentes e medicamentos.	9

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

%	Por cento
°C	Grau Celsius
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CIATox-DF	Centro de Informação e Assistência Toxicológica do Distrito Federal
DL	Dose Letal
ETC	Et Cetera
g	Grama
HCl	Acido Clorídrico
L	Litro
MIP	Medicamentos Isentos de Prescrição
mL	Mililitros
nm	Nanômetro
PBET	Physiologically Based Extraction Test
pH	Potencial Hidrogeniônico
rpm	Rotações por Minuto
SINITOX	Sistema Nacional de Informações Tóxico – Farmacológicas
UBS	Unidade Básica de Saúde
UNICENTRO	Universidade Estadual do Centro Oeste

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	6
2. MATERIAL E MÉTODOS.....	8
2.1 SOLUÇÃO GÁSTRICA	8
2.2 MEDICAMENTOS.....	8
2.3 REAGENTES COLORIMÉTRICOS.....	8
2.3.1 REAGENTE DE MARQUIS	8
2.3.2 TESTE DE SCOTT.....	9
2.4 REAGENTES E MEDICAMENTOS.....	9
CONCLUSÃO	15
REFERÊNCIAS.....	16

ANÁLISE QUÍMICA COLORIMÉTRICA PRESUNTIVA EM LAVADO GÁSTRICO SIMULADO CONTENDO MEDICAMENTOS ORAIS PRESENTES EM INTOXICAÇÕES ACIDENTAIS OU PROPOSITAIS

JAWORSKI, Julia Maria¹ (Campo Real)

MUSIAL, João Frederico² (Campo Real)

RESUMO

Os medicamentos são produtos formulados com a finalidade de aliviar sintomas, curar e prevenir doenças. Entretanto, a ingestão além da dose terapêutica pode causar intoxicação e até morte. No Brasil, entre os anos de 2010 e 2016 ocorreram 199.121 casos de intoxicação por medicamentos, sejam controlados ou não. Para o tratamento de indivíduos intoxicados é indicado verificar os sinais vitais, diminuir a concentração do fármaco prevenindo a absorção ou acelerando a eliminação, utilizando meio como lavagem gástrica e administração de antídoto. Portanto, o objetivo deste trabalho é avaliar a utilização de reagentes colorimétricos como Marquis e Scott para a detecção presuntiva em lavado gástrico simulado contendo medicamentos como Aspirina, Clonazepam, Fenobarbital, Morfina e Paracetamol usualmente causadores de intoxicação a fim de detectar o intoxicante para a realização de um tratamento ideal. Após realização dos experimentos, concluiu-se que é possível detectar diferentes fármacos utilizando reagentes colorimétricos.

Palavras-chave: Intoxicação. Medicamentos. Reagentes Colorimétricos. Suicídio.

ABSTRACT

Drugs are products formulated to relieve symptoms, cure and prevent disease. However, ingestion beyond the therapeutic dose can cause poisoning and even death. In Brazil, between 2010 and 2016 there were 199.121 cases of drug intoxication, whether controlled or not. For the treatment of intoxicated individuals it is indicated to check the vital signs, to decrease the concentration of the drug preventing the absorption or accelerating the elimination, using means like gastric lavage and antidote administration. Therefore, the objective of this work is to evaluate the use of colorimetric reagents as Iron Chloride, Scott, Marquis e Zwikker for presumptive detection in simulated gastric lavage containing drugs such as Aspirin, Clonazepam, Phenobarbital, Morphine and Paracetamol usually causing intoxication in order to detect intoxication for optimal treatment. After the experiments, it was concluded that it is possible to quickly detect different drugs using colorimetric reagents.

Keywords: Colorimetric reagents. Drugs. Intoxication. Suicide.

¹ Acadêmica do curso de Biomedicina, Centro Universitário Campo Real.

² Farmacêutico, Docente do curso de Biomedicina do Centro Universitário Campo Real, Mestre em Ciências Farmacêuticas pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da UNICENTRO, na área de Avaliação Clínico/Laboratorial de Processos Fisiopatológicos.

1. INTRODUÇÃO

Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), medicamentos são produtos formulados com a finalidade de aliviar sintomas, curar doenças e ajudar a prevenir doenças. O efeito se dá devido ao princípio ativo provindo da substância presente, por isso a quantidade a ser utilizada é um fator importante para a determinação de um resultado desejado (BRASIL, 2010).

A intoxicação medicamentosa se baseia em uma série de sinais e sintomas que podem levar a óbito devido ao uso de doses superiores a terapêutica. Pode ocorrer por diversos motivos, sendo principalmente por tentativa de suicídio, acidente individual e automedicação (BRASIL, 2010).

No Brasil, entre os anos de 2010 e 2016 ocorreram 199.121 casos de intoxicação por medicamento, sendo 62% (123.479) realizados pelo sexo feminino, 37% (74.557) realizados pelo sexo masculino e 0,54% (1.085) sem definição. De acordo com a zona de ocorrência, 83,16% indivíduos residiam em área urbana, 7,84% residiam em área rural e 8,98% não possuíam informação. A causa principal de intoxicação é por tentativa de suicídio com 48%, seguido por acidente individual com 47%, e por último a automedicação com 4%. O número de óbitos em consequência à intoxicação foi de 510, equivalendo a 27% realizados pelo sexo masculino, 49% pelo sexo feminino e 23% sem definição (SINITOX, 2009).

As classes de fármacos comumente causadores de intoxicação accidental ou proposital são os benzodiazepínicos, barbitúricos, antigripais, antidepressivos, antiinflamatórios (BORTOLETTO; BOCHNER, 1999).

Grande parte das prescrições de medicamentos controlados são feitas em Unidades de Saúde Básica (UBS), muitas vezes em consultas rápidas que não transmitem a existência de uma real necessidade da utilização deste medicamento, e assim, cooperando com um provável uso inadequado de fármacos possivelmente causadores de intoxicação, seja accidental ou proposital (FERRARI et al., 2013), como é o caso do clonazepam fármaco mais utilizado nos registros de intoxicação da classe de benzodiazepínicos, e fenobarbital pertencente à classe de barbitúricos (CARVALHO, 2017). A morfina da classe de opióides, utilizada em caso de dores crônicas, pode causar dependência devido sua toxicidade aguda e intoxicação (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

O nível de toxicidade assim como a Dose Letal (DL) de cada medicamento varia conforme diferentes fatores como sexo, idade, peso, etc do indivíduo que ingeriu. Propõe-se que em caso de ingestão de 10 doses a mais que a dose terapêutica de fenobarbital já é suficiente para causar uma intoxicação grave (CARVALHO, 2017). Os primeiros sinais e sintomas de intoxicação por este fármaco podem ser cefaléia, náuseas, vômitos, confusão mental e por fim chegando a um estado neurovegetativo (GARDENAL® (FENOBARBITAL), 2017).

Existem também os Medicamentos Isentos de Prescrição (MIP) para sua compra e que são encontrados facilmente em qualquer farmácia, mas quando há consumo exacerbado também são possíveis causadores de intoxicação, como o paracetamol e aspirina (OTERO; GRANDE; RODRIGUES, 2004), também conhecidos como antigripais, e ibuprofeno pertencente à classe de antiinflamatórios (CARVALHO, 2017). Em caso de intoxicação os primeiros sintomas são de náuseas e vômitos podendo evoluir para hepatomegalia, icterícia, coagulopatias e encefalopatia, e caso não haja tratamento imediato, ocorrendo insuficiência hepática, e conseqüentemente uma progressão para a morte (JAMES; MAYEUX; HINSON, 2003; OTERO; GRANDE; RODRIGUES, 2004).

O tratamento da intoxicação é dependente do intoxicante, é preciso saber o causador para aplicar o antídoto adequado. Para a classe de Benzodiazepínicos, administrar o antídoto flumazenil; para paracetamol administrar o antídoto N-acetilcisteína; para Fenobarbital administrar de bicarbonato de sódio (GALVÃO et al., 2013). No geral, busca-se proteger as vias aéreas por meio de intubação, monitorar o trato respiratório e cardiovascular assim como também os sinais vitais e executar descontaminação. A descontaminação é realizada por meio de lavagem gástrica que é eficiente de até 12 ou 24 horas depois da ingestão do fármaco e após a lavagem utilização de carvão ativo (CARVALHO, 2017).

A Química Forense é uma área criminalística responsável pela detecção e classificação de diferentes substâncias como metais pesados, plantas, drogas ilícitas, impressões digitais e até revelação da presença de sangue. A detecção pode ser realizada pela mistura de substâncias que originam uma cor específica, como por exemplo, a utilização de luminol para detectar vestígios de sangue, cuja reação origina um composto azul fosforescente; há também a nitrina, substância detectora de impressões digitais devido à reação com os aminoácidos provindos das glândulas sudoríparas (FARIAS, 2008). Existem inúmeros testes hoje padronizados, dentre eles podemos destacar reagentes colorimétricos como Marquis, Scott, Mandelin, Erlich, Mecke, Liebermann, Simon's, Froehde, entre outros, que podem ser utilizados para detecção de diferentes substâncias.

Uma vez que a lavagem gástrica no tratamento de pacientes intoxicados é frequente e que conhecer o intoxicante é fundamental para estabelecer a melhor conduta no tratamento do paciente, esse trabalho tem por objetivo avaliar a utilização de reagentes colorimétricos para a detecção presuntiva em lavado gástrico simulado contendo medicamentos presentes em intoxicações acidentais ou propositadas.

2. MATERIAL E MÉTODOS

2.1 SOLUÇÃO GÁSTRICA

A formulação da solução foi adaptada conforme a simulação gástrica simulada pela fórmula PBET (Physiologically Based Extraction Test), composta por:

1 litro de solução mista contendo 1,25 g de Pepsina, 0,5 g de Citrato, 0,5 g de Malato, 0,42 mL de Ácido Lático e 0,5 mL de Ácido Acético, pH ajustado para 2,5 juntamente com 1:1 de Ácido Clorídrico (HCl) (LI; ZHANG, 2013).

2.2 MEDICAMENTOS

A escolha dos medicamentos a serem utilizados neste estudo foi realizada por meio de pesquisa bibliográfica dos últimos anos sobre os dados de medicamentos mais prevalentes envolvidos em casos de intoxicação medicamentosa acidental ou proposital. Segundo o CIATox-DF, o clonazepam foi o fármaco mais utilizado nos registros de intoxicação da classe de benzodiazepínicos, o fenobarbital está envolvido principalmente com intoxicações mais graves ou até fatais, e a morfina da classe de opióides que é comumente utilizada em caso de dores fortes. Já o paracetamol é o medicamento utilizado com maior frequência, e por fim a aspirina (OTERO; GRANDE; RODRIGUES, 2004).

2.3 REAGENTES COLORIMÉTRICOS

2.3.1 REAGENTE DE MARQUIS

O teste de Marquis é um reagente usualmente utilizado em laboratórios de química forense devido sua capacidade de detecção de diversas classes de fármacos e também de drogas de abuso. Sua composição é de 100 mL de ácido sulfúrico para 5 mL de formaldeído a 40% (NATIONAL INSTITUTE OF JUSTICE, 2000). O objetivo da utilização deste reagente é verificar a possibilidade de detecção de morfina e aspirina presente em suco gástrico simulado, pelo princípio de desidratação do fármaco causado pelo reagente, assim originando uma cor específica. Para verificação do funcionamento do reagente em detectar a presença desses medicamentos foi realizado um teste controle, misturou-se um comprimido de morfina com três gotas do reagente, repetindo o mesmo processo com o comprimido de aspirina.

2.3.2 TESTE DE SCOTT

O reagente foi criado por Scott no ano de 1973 e sua composição é originalmente de tiocianato de cobalto a 2% juntamente com glicerina (TSUMURA; MITOME; KIMOTO, 2005), no entanto em 1986 Fasanello e Higgins modificaram o reagente adicionando ácido clorídrico a fim de aperfeiçoar a detecção, e por fim adicionando clorofórmio, assim determinando a identificação por meio de três etapas. Portanto, o objetivo da utilização deste método é verificar a possibilidade de detecção de clonazepam presente em suco gástrico simulado, pelo princípio de separação e extração, que origina uma cor específica. Para verificação da funcionalidade do mesmo, foi realizado o processo de extração do substrato de um comprimido de clonazepam por clorofórmio, evaporação da substância, adição de HCl e reagente de Scott.

2.4 REAGENTES E MEDICAMENTOS

Tabela 1 – Relação de experimentos entre reagentes e medicamentos.

Reagentes	Medicamentos
Marquis	Aspirina e Opióides
Scott	Benzodiazepínicos

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O controle de detecção do reagente de Marquis, mistura de um comprimido de morfina com três gotas de reagente, está demonstrado na figura 1, na qual apresentou a cor roxa. No primeiro teste foi realizado diluição até 1:8 de um comprimido de morfina presente em 20 mL de suco gástrico simulado, acrescentado 1 mL de reagente de Marquis, e não apresentou alteração de cor, como indica a figura 2.

Figura 1 – Teste Controle do Reagente de Marquis.



Figura 2 – Teste de detecção de Morfina na presença de suco gástrico pelo Reagente de Marquis.



O segundo teste foi realizado a partir da diluição de um comprimido de morfina a 10 mg em 20 mL do suco gástrico simulado e inserido no agitador magnético a fim de se obter uma amostra homogênea. Uma gota desta solução foi misturada com cinco gotas do reagente, onde não houve alteração de cor.

Então, foi realizado o terceiro teste, onde três gotas da solução gástrica foram esquentadas em placa aquecedora, figura 3, a fim de retirar o máximo de água presente para a reação de desidratação entre o reagente e o fármaco não ser inibida, exposta na figura 4. A reação de desidratação ocorre devido ao Ácido Sulfúrico que nesta solução é responsável pela retirada da molécula de água, ou seja, dois hidrogênios e um oxigênio. Após a evaporação foi inserido cinco gotas do reagente, onde apresentou cor lilás evidenciada na figura 5.

Figura 3 – Solução gástrica contendo comprimido de morfina presente em placa aquecedora.



Figura 4 – Reação de desidratação da molécula de morfina. (Adaptado de: LANCASHIRE, 2011)

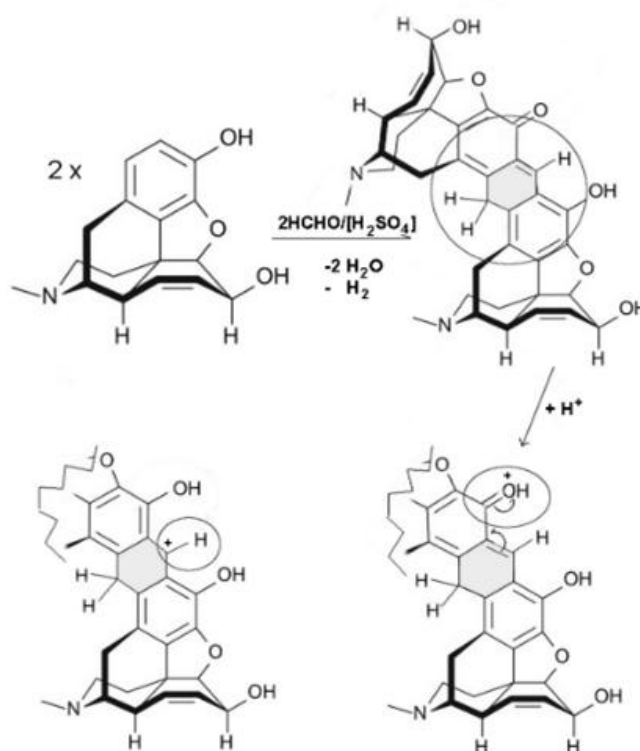


Figura 5 – Morfina e solução gástrica aquecida contendo reagente.



O teste de detecção com aspirina foi realizado primeiramente inserindo um comprimido deste fármaco em 20 mL de suco gástrico simulado e esquentado em placa aquecedora, após foi acrescentado 5 gotas de reagente de Marquis, que apresentou coloração rosa, como demonstrado na figura 6, seguindo assim o mesmo princípio de desidratação relatado anteriormente. Também foi realizado a diluição até 1:8 de um

comprimido de aspirina presente em 20 mL de suco gástrico simulado, então foi retirado 1 mL de cada uma das quatro diluições, colocado em vidro relógio com devida identificação, aquecido e inserido três gotas de reagente de Marquis em cada, que apresentou alteração de cor até diluição 1:4 ocorrendo diminuição da tonalidade da cor conforme aumento da diluição, como demonstrado na figura 7 e figura 8.

Figura 6 – Aspirina e solução gástrica aquecida contendo reagente.

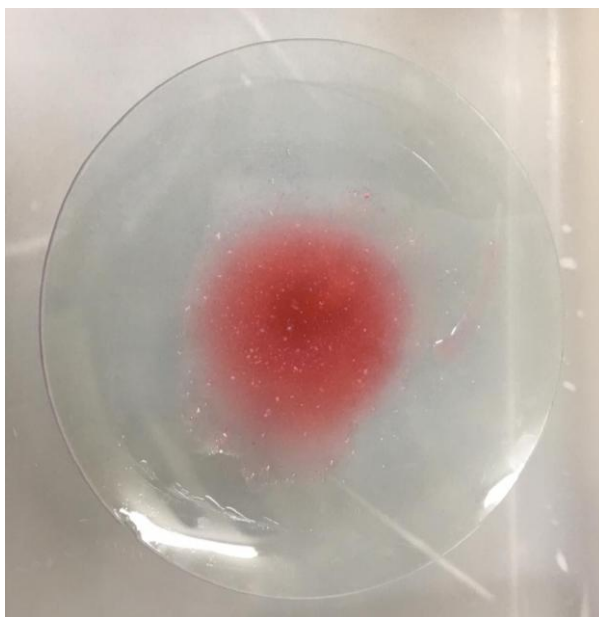


Figura 7 – Aspirina e solução gástrica aquecida, diluição em 1:2, contendo reagente.

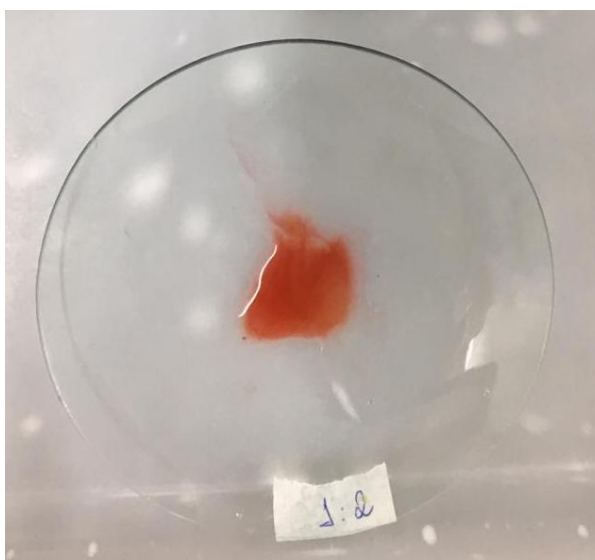
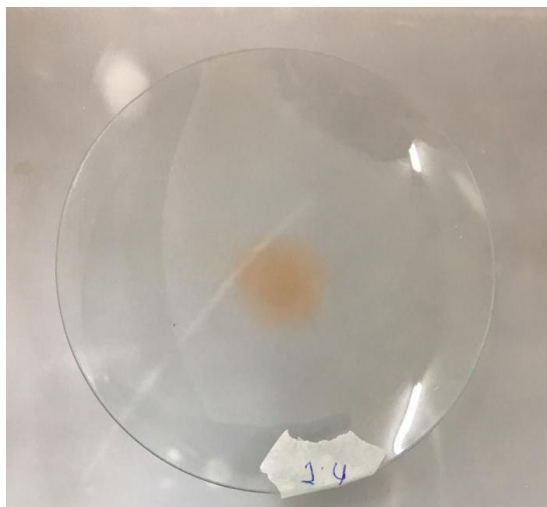


Figura 8 – Aspirina e solução gástrica aquecida, diluição em 1:4, contendo reagente.



O teste de detecção de clonazepam presente em suco gástrico simulado pelo reagente de Scott foi realizado por meio de várias etapas. Primeiramente, feito a diluição até 1:8 de um comprimido de clonazepam presente em 20 mL de suco gástrico e transferido 5 mL de cada diluição para um tubo Falcon devidamente identificado. Ao mesmo tempo, foi separado um tubo controle onde passou pelo mesmo processo exceto pela presença de suco gástrico simulado. Também foi realizado diluição 1:1 de um comprimido de outros fármacos como fenobarbital, morfina, aspirina e paracetamol separadamente em 20 mL de suco gástrico, e transferido 5 mL de cada diluição para tubo Falcon. Em cada tubo Falcon também foi adicionado 5 mL de clorofórmio. Os tubos foram agitados para mistura das substâncias e centrifugados por 10 minutos a 3.500 rpm.

Então foi retirado e descartado a parte superior aquosa de cada tubo e transferidos para tubos de vidro a parte orgânica (clorofórmio) restante. Os tubos de vidro foram inseridos em banho-maria a 65°C a fim de promover evaporação do solvente orgânico permanecendo apenas o substrato do clonazepam que foi extraído. Depois, foi adicionado 0,5 mL de HCl concentrado em cada tubo, em seguida adicionado 5 gotas do reagente de Scott e por fim realizado observação para verificação da mudança de coloração e assim uma possível diferenciação.

Após uma hora, pode-se observar a diferença de cor entre os tubos: o tubo controle apresentou as cores roxo e esverdeado, como se pode observar na figura 9; os tubos de fenobarbital, morfina, paracetamol e Aspirina apresentaram cor azul, e os tubos da diluição de clonazepam apresentaram a cor verde, conforme diferenciação na figura 10, que se enfraquece conforme o aumento da diluição, concluindo que a concentração equivale a cor, ou seja, quanto mais diluído mais clara a coloração verde se apresenta, conforme evidenciado na figura 11.

Figura 9 – Tubo controle de detecção de Clonazepam por Reagente de Scott.

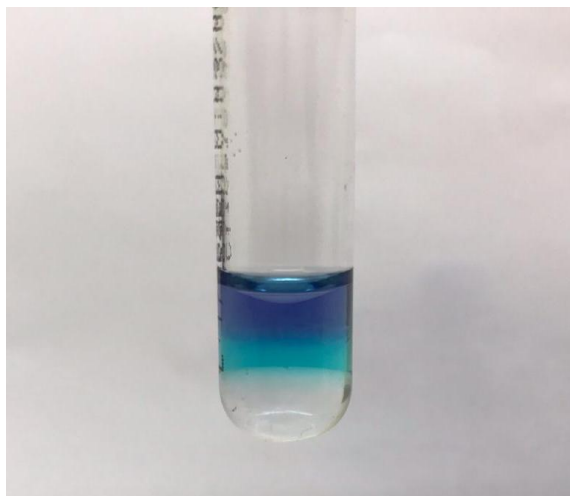


Figura 10 – Tubo de Morfina (esquerda) e tubo de Clonazepam (direita).

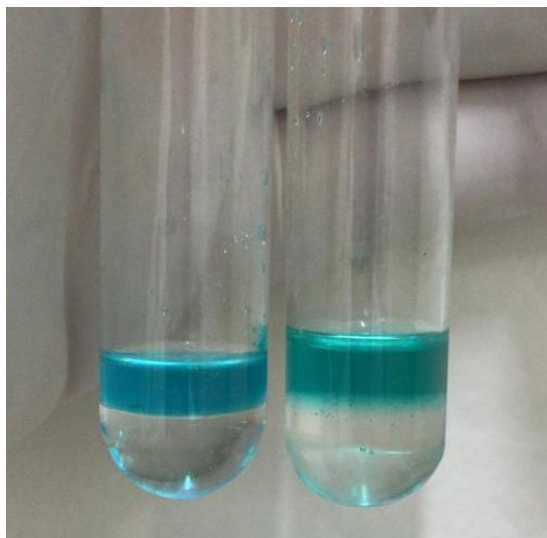


Figura 11 – Tubo de Clonazepam, diluição 1:1.



Novos testes podem ser utilizados para melhor avaliação do método realizado neste trabalho, assim como também a utilização de novos fármacos para compreender possíveis reações semelhantes, a fim de avaliar resultados falsos positivos e falsos negativos.

A cor encontrada na prova de Scott para o clonazepam, apesar de visualização aparente, foi muito sutil, visto que a apresentação das cores azuis e verdes poderiam gerar confusão na visão do analista, por conta da aparência semelhante. Testes utilizando o espectrofotômetro podem ser incorporados na identificação com o objetivo de sanar essa possível dúvida. Assim como demonstrado no artigo de Mahmood *et al* de 2018, em que foi realizado a quantificação de fármacos da classe de benzodiazepínicos usando espectroscopia UV-visível a 364 nm para validação do método de detecção.

CONCLUSÃO

A detecção de morfina, diluída em 20 mL de suco gástrico simulado, foi realizada através da reação colorimétrica com teste de Marquis, apresentando cor lilás. Com o reagente de Marquis também foi identificado a presença de aspirina, diluída até 1:4, apresentando a cor rosa. Foi detectado clonazepam com coloração esverdeada, em diluição até 1:8, utilizando reagente de Scott. Novos testes são necessários para melhor diferenciação e confirmação colorimétrica, como a espectrofotometria.

REFERÊNCIAS

- BORTOLETTO, Maria Élide e BOCHNER, Rosany. **Impacto dos medicamentos nas intoxicações humanas no Brasil**. *Cad. Saúde Pública* [online]. 1999, vol.15, n.4, pp.859-869. ISSN 0102-311X. doi: 10.1590/S0102-311X1999000400020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Cartilha da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **O que devemos saber sobre medicamentos?**. São Paulo. 2010.
- BRUNTON, L.L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN. B. C. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 12. ed. Rio de Janeiro: McGraw Hill Brasil, 2012.
- CARVALHO, Aline Fernandes de. **Perfil epidemiológico dos casos de intoxicação por medicamentos registrados Centro de Informação e Assistência Toxicológica do Distrito Federal entre 2011 e 2016**. 2017. 64 f., il. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia)—Universidade de Brasília, Brasília, 2017.
- FARIAS, R. F.; Introdução à química forense. 2º ed. São Paulo, Editora Átomo, 2008.
- FERRARI, Carlos K. B. et al. Falhas na prescrição e dispensação de medicamentos psicotrópicos: um problema de saúde pública. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 34, n. 1, p. 109-116, 2013.
- GALVAO, Tais F. et al. **Antídotos e medicamentos utilizados para tratar intoxicações no Brasil: necessidades, disponibilidade e oportunidades**. *Cad. Saúde Pública* [online]. 2013, vol.29, suppl.1, pp.s167-s177. ISSN 0102-311X doi: 10.1590/0102-311X00016113.
- Gardenal® (Fenobarbital). [Bula]. São Paulo: Sanofi. 2017. [Citado 2019 Mar 08]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=17245762017&pIdAnexo=8886669. Acesso em: out. 2019.
- LI, Yi; ZHANG, Ming-kui. A comparison of physiologically based extraction test (PBET) and single-extraction methods for release of Cu, Zn, and Pb from mildly acidic and alkali soils. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 20, n. 5, p. 3140-3148, 2013. doi: 10.1007/s11356-012-1234-0.
- JAMES, L. P.; MAYEUX, P. R.; HINSON, J. A. **Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity. Drug Metabolism and Disposition**, 1 dez. 2003. v. 31, n. 12, p. 1499–1506. doi: 10.1124/dmd.31.12.1499
- LANCASHIRE, Robert J. Narcotics and test reagent kits. Chemistry and Crime. Departamento de Química, Universidade das Índias Ocidentais. October, 2011. Disponível em: <http://wwwchem.uwimona.edu.jm/courses/CHEM2402/Crime/Reagent_Kits.html>. Acesso em: 22 nov. 2019.
- MAHMOOD, Z. et al. A New Colorimetric Identification of Benzodiazepines: Using Cobalt Thiocyanate as Reagent. *J Appl Pharm* 10: 265. 2018. doi: 10.4172/1920-4159.1000265
- NATIONAL INSTITUTE OF JUSTICE. **“Color Test Reagents/Kits for Preliminary Identification of Drugs of Abuse”** (PDF). Law Enforcement and Corrections Standards and Testing Program, July 2000. Accessed in Oct 2019.
- OTERO, M.; GRANDE, C. A.; RODRIGUES, A. E. Adsorption of salicylic acid onto polymeric adsorbents and activated charcoal. *Reactive and Functional Polymers*, v. 60, p. 203-213, 2004. doi: 10.1016/j.reactfunctpolym.2004.02.024
- SINITOX. Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas. Dados de Intoxicações Registrados de 2010 a 2016. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz. FIOCRUZ. Ministério da Saúde, 2009.
- TSUMURA, Yukari; MITOME, Toshiaki; KIMOTO, Shigeru. False positives and false negatives with a cocaine-specific field test and modification of test protocol to reduce false decision. **Forensic science international**, v. 155, n. 2-3, p. 158-164, 2005. doi: 10.1016/j.forsciint.2004.11.011