Anais do Congresso Brasileiro de Iniciação Científica
(https://periodicos.unisanta.br/COB)

ISSN 2317-1316

ANÁLISE TOXICOLÓGICA *in silico* DA COCAÍNA E SEUS METABÓLITOS

TOXICOLOGICAL ANALYSIS *in silico* OF COCAINE AND ITS MAIN METABOLITES

Ísis Vilas Boas Ribeiro de Lima, Vinicius Roveri, Walber Toma, Daniel Siquieroli Vilas Boas, Luciana Lopes Guimarães

Universidade Santa Cecília, Faculdade de Ciências da Saúde, Curso de Farmácia
E-mail para contato: isisvbs@gmail.com

RESUMO – A cocaína e seus derivados, como o crack, representam sérios riscos à saúde humana devido seu alto potencial de dependência e toxicidade multissistêmica. No organismo após passar por biotransformação a droga gera diversos metabólitos ativos e inativos. O objetivo desse estudo é investigar por meio de análises in silico o perfil toxicológico de metabólitos previamente selecionados. A metodologia parte da coleta dos códigos SMILES dessas substâncias para sua posterior submissão à plataforma VEGA QSAR, onde de forma quantitativa foram analisadas a mutagenicidade, carcinogenicidade, hepatotoxicidade, desregulação endócrina, toxicidade aguda e de desenvolvimento das moléculas. Os dados obtidos poderão auxiliar na elucidação dos impactos biológicos causados pelo consumo da droga em humanos.

Palavras-chave: Cocaína; Toxicidade; *in silico*; Metabólitos; *Crack*.

ABSTRACT – Cocaine and its derivatives, such as crack, represent serious risks to human health due to their high addictive potential and multisystemic toxicity. In the body, after undergoing biotransformation, the drug generates several active and inactive metabolites. The objective of this study is to investigate, through in silico analysis, the toxicological profile of previously selected metabolites. The methodology starts with the collection of the SMILES codes of these substances for their subsequent submission to the VEGA QSAR platform, where mutagenicity, carcinogenicity, hepatotoxicity, endocrine disruption, acute and developmental toxicity of the molecules were quantitatively analyzed. The data obtained may help elucidate the biological impacts caused by drug consumption in humans.

Keywords: Cocaine; Toxicity; *in silico*; Metabolites; *Crack*.

ISSN 2317-1316

1 INTRODUÇÃO

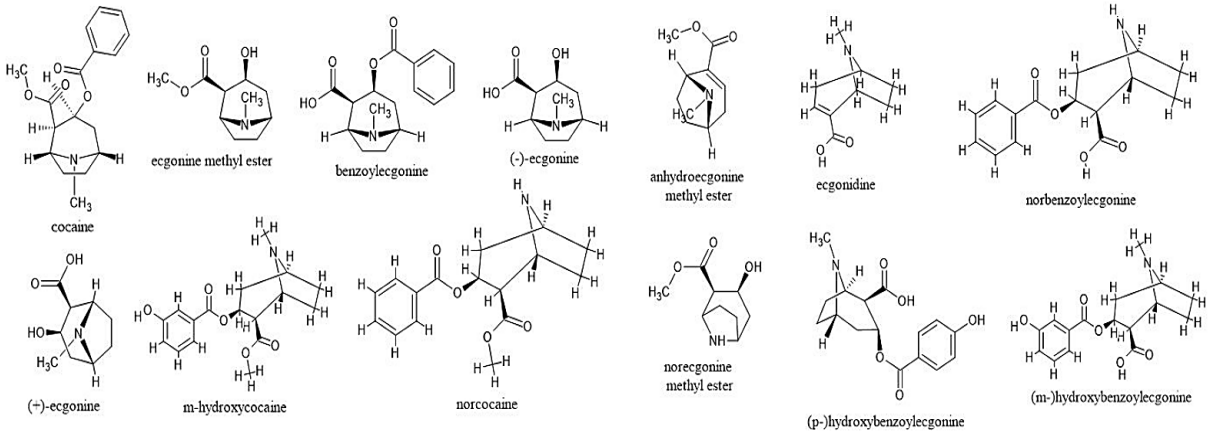
A cocaína é um alcaloide tropano de efeito simpaticomimético, derivado das folhas da planta *Erythroxylum coca*, nativa da América do Sul. A droga pode ser encontrada em sua forma de sal (cloridrato de cocaína, o popular "pó branco"), ou em forma de base (*crack*, base livre resultante da reação de cloridrato de cocaína com amônia ou com bicarbonato de sódio). Enquanto cocaína pode ser administrada por insuflação ou por via intravenosa, o *crack* é consumido por inalação (ROQUE BRAVO et al., 2022; CASTRO et al., 2015). Farmacologicamente a substância exerce ação anestésica local ao inibir canais de sódio, interrompendo a propagação do impulso elétrico (LIZASOAIN et al., 2002; ROQUE BRAVO et al., 2022; CASTRO et al., 2015). Além disso atua na neurotransmissão ao dificultar a recaptação de monoaminas da fenda sináptica, o que gera um altíssimo potencial viciante, efeitos prazerosos e diversos danos toxicológicos (LIZASOAIN et al., 2002; ROQUE BRAVO et al., 2022; SILVA et al., 2015; CASTRO et al., 2015).

A Lei n°11.343/2006 estabelece o marco regulatório sobre as drogas, definindo-as como substâncias capazes de causar dependência e proibindo seu plantio, exploração e consumo em território nacional (BRASIL, 2006). Essa norma é complementada pela Portaria n°344/1998 que classifica a cocaína na lista F1 (substâncias entorpecentes) e a planta Erythroxylum coca na lista E (plantas que podem originar substâncias entorpecentes) (ANVISA, 2026).

No fígado, a cocaína sofre hidrólise para formar a Metilecgonina (EME) e a Benzoilecgonina (BE), ambas farmacologicamente inativas (MAKHDOOM et al., 2024; LIZASOAIN et al., 2002; ROQUE BRAVO et al., 2022; CASTRO et al., 2015). Através da ativação pelo citocromo P-450 (através da enzima CYP3A4) é gerada a Norcocaína (NCOC), metabólito hepatotóxico com alto potencial anestésico, representando cerca de 5% da cocaína absorvida (ROQUE BRAVO et al., 2022; CASTRO et al., 2015). Adicionalmente, a EME e a BE produzem outros metabólitos como a Norbenzoilecgonina (NBE); Norecgonina metil éster (NEME) e outros metabólitos menores como a (p-)hidroxibenzoilecgonina (p-OH-BE); a (m-)hidroxibenzoilecgonina (m-OH-BE); a m-hidroxicocaína (m-OH–COC); e a Ecgonina (EC) (ROQUE BRAVO et al., 2022). A inalação de crack gera ainda o metabólito Anidroecgonina metil éster (AEME), que pode ser hidrolisado em Ecgonidina (ED) (LIZASOAIN et al., 2002; ROQUE BRAVO et al., 2022; CASTRO et al., 2015). As moléculas selecionadas para o desenvolvimento do presente estudo estão mostradas na figura 1.

ISSN 2317-1316

Figura 1. Moléculas selecionadas no presente estudo. Fonte: Royal Society of Chemistry. Chemspider (2026).



Os efeitos associados ao uso da droga incluem euforia, melhora do estado de alerta e concentração, aumento da libido e redução da fadiga. Contudo, são frequentemente acompanhados por insônia, ansiedade, irritabilidade, disforia e comportamento impulsivo. Sua atividade farmacológica inclui a vasoconstrição e aumento da pressão arterial, devido ao efeito sobre os receptores alfa e beta-adrenérgicos (LIZASOAIN et al., 2002; ROQUE BRAVO et al., 2022; CASTRO et al., 2015). Esse mecanismo também altera o controle dopaminérgico dos receptores que regulam a temperatura corporal, podendo levar à hipertermia. Ao final dos efeitos, a sensação de fadiga e disforia acentua o ciclo de dependência (LIZASOAIN et al., 2002; ROQUE BRAVO et al., 2022; SILVA et al., 2015).

A intoxicação desencadeia complicações multissistêmicas com destaque para a toxicidade cardiovascular (com arritmias, infarto e hipertensão) e danos respiratórios graves, como o "pulmão de *crack*" (LIZASOAIN et al., 2002; ROQUE BRAVO et al., 2022; SILVA et al., 2015). No sistema digestivo e hepático a substância pode provocar isquemia e citólise direta; no âmbito metabólico, pode resultar em hipertermia maligna e rabdomiólise (LIZASOAIN et al., 2002; SILVA et al., 2015). Neurologicamente há riscos de acidentes vasculares cerebrais (AVC), convulsões e distúrbios neuropsiquiátricos, incluindo crises de ansiedade e reações paranoides (LIZASOAIN et al., 2002; ROQUE BRAVO et al., 2022; SILVA et al., 2015; CASTRO et al., 2015). Além disso, a exposição gestacional é crítica, dada

ISSN 2317-1316

a capacidade da droga de atravessar a barreira placentária (LIZASOAIN et al., 2002; CASTRO et al., 2015).

O diagnóstico da intoxicação aguda baseia-se nos critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM) e precede um manejo clínico de suporte, visto a inexistência de um antídoto farmacológico específico (LIZASOAIN et al., 2002; SILVA et al., 2015). O protocolo terapêutico foca no monitoramento contínuo e além de sedação com benzodiazepínicos para convulsões, neurolépticos para quadros psicóticos, emprego de antiarrítmicos (betabloqueadores são contraindicados pois podem intensificar a resposta alfa adrenérgica da droga), além de medidas gerais e ressuscitações se necessárias (LIZASOAIN et al., 2002; ROQUE BRAVO et al., 2022; SILVA et al., 2015; CASTRO et al., 2015). Devido à curta meia-vida plasmática da droga (cerca de 50 minutos), há o declínio da maioria dos efeitos graves nas primeiras horas após a administração (LIZASOAIN et al., 2002; CASTRO et al., 2015).

Nesse contexto, a análise *in silico* é um método computacional empregado como uma ferramenta estratégica para a simulação da toxicidade de substâncias de forma alternativa a análises *in vitro* ou *in vivo*, utilizando modelos de relação quantitativa entre estrutura-atividade (QSAR), que relacionam a propriedade ou os efeitos aos parâmetros estruturais da substância, destacando-se por sua velocidade e custo-benefício (BENFENATI, 2023).

O presente estudo tem como objetivo investigar os efeitos tóxicos da cocaína e os seus respectivos metabólitos por meio de uma avaliação *in silico*, através do uso de modelos preditivos para alguns parâmetros relacionados à toxicidade destas substâncias, visando avaliar os seus impactos à saúde humana.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

A metodologia do trabalho inicia-se com a revisão bibliográfica fundamentada em artigos científicos, a partir dos quais selecionaram-se os metabólitos de interesse para o estudo. Após a definição das estruturas químicas procedeu-se à obtenção de seus respectivos códigos SMILES e CAS por meio das bases de dados PubChem (NCBI, 2026) e ChemSpider (Royal Society of Chemistry, 2026), o qual foi consolidado em tabela (Tabela 1).

ISSN 2317-1316

Tabela 1. Códigos CAS das moléculas selecionadas no presente estudo

Metabólito	CAS
cocaine	50-36-2
ecgonine methyl ester	7143-09-1
benzoylecgonine	519-09-5
(-)-ecgonine	481-37-8
(+)-ecgonine	-
m-hydroxycocaine	71387-58-1
norcocaine	18717-72-1
anhydroecgonine methyl ester	43021-26-7
ecgonidine	127379-23-1
norbenzoylecgonine	41889-45-6
norecgonine methyl ester	60343-23-9
(p-)hydroxybenzoylecgonine	90899-22-2
(m-)hydroxybenzoylecgonine	129944-99-6

Posteriormente realizaram-se as análises *in silico* da toxicidade de cada substância, realizadas na plataforma VEGA QSAR (VEGA, 2026), visando obtenção de dados preditivos quantitativos. A análise constou com modelos QSAR de mutagenicidade, carcinogenicidade, toxicidade de desenvolvimento, toxicidade aguda e hepatotoxicidade para sua realização.

A validação das predições é realizada de acordo com o Índice de Domínio de Aplicabilidade (ADI), sendo considerados apenas os resultados que atenderam ao ponto de corte de confiabilidade estabelecido pelos manuais da plataforma VEGA QSAR (VEGA, 2026). Os critérios adotados para a classificação dos resultados de acordo com o ADI foram: confiabilidade boa ≥ 0,6 (exceto toxicidade de desenvolvimento que ficou 0,7); confiabilidade moderada entre 0,3 e 0,6; confiabilidade baixa ≤ 0,3. Por fim, efetuou-se a análise comparativa entre a toxicidade predita de forma computacional e os dados disponíveis na literatura.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise *in silico* da cocaína e de outros metabolitos selecionados (13 moléculas) permitiu a avaliação de diferentes parâmetros toxicológicos. Os resultados obtidos apresentaram um perfil toxicológico diverso com diferentes níveis de confiabilidade conforme

ISSN 2317-1316

apresentado na tabela (Tabela 2). A partir desses dados é possível ter uma melhor compreensão do comportamento dessas substâncias e impactos à saúde humana.

Tabela 2. Análise de mutagenicidade, carcinogenicidade, toxicidade de desenvolvimento, toxicidade aguda, toxicidade endócrina e hepatotoxicidade das moléculas da cocaína in silico

Metabólito	Mutagenicidade (Global ADI)	Carcinogenicidade (Global ADI)	Toxicidade de Desenvolvimento (Global ADI)	Toxicidade Aguda (Global ADI)	Hepatotoxicidade (Global ADI)
cocaine	*Não mutagênico (0,675)*	*Não carcinogênico (0,899)*	*Não tóxico (0)*	*801,78mg/kg (1)*	*Positivo (0)**
ecgonine methyl ester	*Não mutagênico (0,4)*	*Não carcinogênico (0,639)*	*Tóxico (0,905)*	*4938,6mg/kg (1)*	*Positivo (0)*
benzoylecgonine	*Não mutagênico (0,675)*	*Não carcinogênico (0,766)*	*Tóxico (0)*	*1084,89mg/kg (1)*	*Negativo (1)**
(-)-ecgonine	*Não mutagênico (0,6)*	*Não carcinogênico (0,881)*	*Tóxico (0,912)*	-	*Negativo (0)*
(+)-ecgonine	*Não mutagênico (0,6)*	*Não carcinogênico (0,881)*	*Tóxico (0,912)*	-	*Negativo (0)*
m-hydroxycocaine	*Não mutagênico (0,675)*	*Não carcinogênico (0,78)*	*Tóxico (0)*	*1223,0mg/kg (1)*	*Positivo (0)*
norcocaine	*Não mutagênico (0,675)*	*Não carcinogênico (0,766)*	*Tóxico (0)*	*1100,6mg/kg (1)*	*Positivo (0,833)*
anhydroecgonine methyl ester	*Mutagênico (0,3)*	*Carcinogênico (0,808)*	*Tóxico (0,865)*	*1469,41mg/kg (0,85)*	*Negativo (0)*
ecgonidine	*Não mutagênico (0,6)*	*Carcinogênico (0,806)*	*Tóxico (0,593)*	*2020,54mg/kg (0,85)*	*Negativo (0)*
norbenzoylecgonine	*Não mutagênico (0,675)*	*Não carcinogênico (0,782)*	*Tóxico (0)*	*1050,81mg/kg (1)*	*Negativo (0,83)*
norecgonine methyl ester	*Não mutagênico (0,45)*	*Carcinogênico (0,649)*	*Tóxico (0,904)*	*3325,77mg/kg (1)*	*Positivo (0)*
(p-)hydroxybenzoylecgonine	*Não mutagênico (0,675)*	*Não carcinogênico (0,818)*	*Tóxico (0)*	*1041,11mg/kg (1)*	*Negativo (0)*
(m-)hydroxybenzoylecgonine	*Não mutagênico (0,675)*	*Não carcinogênico (0,816)*	*Não tóxico (0)*	*1046,29mg/kg (1)*	*Negativo (0,825)*

Confiabilidade Boa | *Confiabilidade Moderada* | *Confiabilidade Baixa*

Agentes eletrofílicos geralmente interagem covalentemente com sítios nucleofílicos como o do DNA capazes de induzir mutações gênicas (OGA, 2008). No entanto, com base no teste *in silico* realizado, a maioria das moléculas apresentou comportamento não mutagênico, sugerindo que tais estruturas não favorecem a formação desse tipo de intermediários. A exceção poderia residir somente sobre o metabólito norcocaína, que apresenta caráter eletrofílico após

ISSN 2317-1316

passar pela bioativação oxidativa (KLOSS et al., 1982), porém sua negativa no modelo in silico pode ser explicado pela eficiência do sistema de reparo do DNA ou pela homeostasia celular. Em ambos os cenários a reatividade apresentada não seria intensa o suficiente para superar a capacidade homeostática de proteção do material genético (OGA, 2008).

Nessa perspectiva, diversos metabólitos podem ter sido previstos como não carcinogênicos por não desencadear reações que superem esses mecanismos, além de não favorecerem a formação de adutos que dificultam a replicação genética (OLIVEIRA et al., 2018).

O metabólito anidroecgonina metil éster (AEME) foi predito como carcinogênico. Conforme apontado na literatura o AEME é um subproduto da pirólise resultado do fumo do crack, e sua predição embasa-se no fato de que produtos de processos térmicos frequentemente contêm compostos capazes de induzir transformações malignas (OGA, 2008, GOMES et al., 2017). Ademais, os metabólitos ecgonidina (produto da hidrólise de AEME) e norecgonina metil éster também demonstraram potencial carcinogênico. Tais resultados indicam que uma substância pode ser carcinogênica mesmo sem ser mutagênica, atuando por meio de mecanismos não genotóxicos, e que o risco associado ao consumo de crack persiste através de seus produtos de degradação, podendo apresentar efeito cumulativo ao longo da vida até a expressão do fenótipo maligno (OGA, 2008; OLIVEIRA et al., 2018).

Em relação à toxicidade de desenvolvimento, a cocaína foi predita como tóxica em vários modelos apresentando uma taxa média de ADI de 0,9. Esse perfil é devido ao seu caráter lipofílico, que permite a passagem dos metabólitos pela barreira placentária por transporte passivo (OGA, 2008; DE GIOVANNI et al., 2012). A presença dessas substâncias também pode ser encontrada no sêmen de usuários (OGA, 2008; BRACKEN et al., 1990). Por meio desses mecanismos existem inúmeros estudos relacionados ao uso de cocaína durante a gravidez e seus riscos associados, como retardamento fetal e microcefalia (OGA, 2008; MCCARTHY et al., 2014).

A norcocaína foi a única molécula onde os testes *in silico* indicaram hepatotoxicidade. Conforme o mecanismo isso ocorre devido à sua bioativação oxidativa mediada pelo citocromo P-450, que libera intermediários eletrofílicos (como íon nitrosônio) (KLOSS et al., 1982), os quais podem acoplar-se às proteínas celulares resultando em necrose hepática (OGA, 2008;

ISSN 2317-1316

CHARKOUDIAN et al., 1985; THOMPSON et al., 1979). Enquanto isso, outros metabólitos resultam de reações de Fase I e são mais facilmente excretados pelo organismo, dificultando a interação com as células hepáticas e explicando a negativa para esse parâmetro (OGA, 2008).

O parâmetro de Dose Letal (DL50) segue os critérios da Comunidade Europeia para toxicidade aguda por via oral em ratos, baseando-se no conceito de Estimativa de Toxicidade Aguda (ETA), classificando assim as moléculas da predição in silico entre 300 e 2.000mg/kg como nocivas, sem a potência letal suficiente para serem classificadas como tóxicas (50 a 300 mg/kg) (UNIÃO EUROPEIA, 2008). O fato de o metabólito Éster metil ecgonina (EME) e Norecgonina metil éster (NEME) apresentarem valores acima de 2.000 mg/kg indicam uma baixa toxicidade letal, sendo assim não classificadas para toxicidade aguda de acordo com a União Europeia (UNIÃO EUROPEIA, 2008).

4 CONCLUSÃO

O presente estudo investigou, por meio de análises *in silico* no software VEGA QSAR, o perfil toxicológico dos metabólitos da cocaína, consolidando-se como uma abordagem computacional rápida e de baixo custo para triagem prévia de toxicidade.

Em suma, as predições reforçaram a toxicidade multissistêmica da cocaína, revelando distintos perfis de risco e impactos na saúde humana, além de oferecer um direcionamento racional para futuros ensaios *in vitro* ou *in vivo*, que permanecem indispensáveis para validação experimental definitiva.

Expresso meu sincero agradecimento à minha orientadora Profa. Dra. Luciana Lopes Guimarães pelo apoio técnico e científico ao longo da trajetória. De forma muito especial, dedico minha gratidão à minha mãe, à minha avó, aos meus amigos e, especialmente, ao meu irmão João Vilas Boas Zanquettin, por todo o apoio e incentivo incondicionais que formaram o pilar fundamental para que eu superasse os desafios durante o percurso e pudesse concluir essa etapa com êxito.

5 DECLARAÇÃO DE USO DE IA

Declaração de Uso de IA: Durante a elaboração deste trabalho, utilizou-se a ferramenta

ISSN 2317-1316

Gemini para triagem de artigos e referências. O conteúdo gerado foi revisado, editado e validado pelos autores, que assumem total responsabilidade pelo texto final.

6 REFERÊNCIAS

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 1.021, de 9 de abril de 2026. Dispõe sobre a atualização do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998. Diário Oficial da União. 13 abr 2026.

Benfenati E. In silico models: theory, guidance and applications within VEGAHUB. 1. ed. Milan: Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri; 2023.

Bracken MB, Eskenazi B, Sachse K, McSharry JE, Hellenbrand K, Leo-Summers L. Association of cocaine use with sperm concentration, motility, and morphology. Fertility and Sterility. 1990 Feb;53(2):315-322.

Brasil. Lei nº 11.343, de 23 de agosto de 2006. Institui o Sistema Nacional de Políticas Públicas sobre Drogas - Sisnad. Diário Oficial da União. 24 ago 2006.

Castro RA, Ruas RN, Abreu RC, Rocha RB, Ferreira RF, Lasmar RC, Amaral SA, Xavier AJD. Crack: farmacocinética, farmacodinâmica, efeitos clínicos e tóxicos. Revista Médica de Minas Gerais. 2015;25(2):233-241.

Charkoudian C, Shuster L. Electrochemistry of norcocaine nitroxide and related compounds: Implications for cocaine-induced hepatotoxicity. Biochemical and Biophysical Research Communications. 1985 Aug;130(3):1044-1051.

De Giovanni N, Marchetti D. Cocaine and its metabolites in the placenta: A systematic review of the literature. Reproductive Toxicology. 2012 Jan;33(1):1-14.

Gomes EF, Oliveira RB, Silva MC, Santos FA. Anhydroecgonine Methyl Ester (AEME), a Product of Cocaine Pyrolysis, Impairs Spatial Working Memory and Induces Oxidative Stress in the Rat Hippocampus. Neurotoxicity Research. 2017;31:314-325.

Kloss MW, Rosen GM, Rauckman EJ. Involvement of FAD-containing monooxygenase in cocaine-induced hepatotoxicity. Toxicology and Applied Pharmacology. 1982;64(3):571-573.

Lizasoain I, Moro MA, Lorenzo P. Cocaína: aspectos farmacológicos. Adicciones: Revista de Socidrogalcohol. 2002;14(1):51-64.

Makhdoom HS, Afzal S, Sultana K, Shah SNH, Mujahid M, Hassan Z, Munir F, Jahan F, Abbas Z, Abid AI, Khan NH. SPE-UHPLC-ESI-MS/MS Analysis of Cocaine and Its Metabolites in Conventional and Alternative Biological Specimens: Application to Real Samples. ACS Omega. 2024;9(22):23355-23363.

ISSN 2317-1316

McCarthy DM, Morgan JA, Lowe SE, Magee TP, Morgan TR. Cocaine, the developing brain, and maternal care. Neuron. 2014 Dec;84(5):884-904.

NCBI. National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2026. Disponível em: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/. Acesso em: 1 jun. 2026.

Oga S, Camargo MMA, Batistuzzo JAO. Fundamentos de toxicologia. 3. ed. São Paulo: Atheneu Editora São Paulo; 2008.

Oliveira A, Dinis-Oliveira RJ. Drugs of abuse from a different toxicological perspective: an updated review of cocaine genotoxicity. Archives of Toxicology. 2018;92:1-32.

Roque Bravo R, Faria AC, Brito-da-Costa AM, Carmo H, Mladěnka P, Dias da Silva D, Remião F. Cocaine: An Updated Overview on Chemistry, Detection, Biokinetics, and Pharmacotoxicological Aspects including Abuse Pattern. Toxins. 2022 Apr;14(4):278.

Royal Society of Chemistry. ChemSpider: search and share chemistry. London: Royal Society of Chemistry; 2026. Disponível em: https://www.chemspider.com/. Acesso em: 1 jun. 2026.

Silva LR, Fernandino LS, Gomes PA, Xavier AJD. O paciente usuário de crack: diagnóstico e terapêutica na urgência. Revista Médica de Minas Gerais. 2015;25(2):226-232.

Thompson ML, Shuster L, Shaw K. Cocaine-induced hepatic necrosis in mice: the role of cocaine metabolism. Biochemical Pharmacology. 1979;28(15):2389-2395.

União Europeia. Regulamento (CE) nº 1272/2008 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 16 de dezembro de 2008, relativo à classificação, rotulagem e embalagem de substâncias e misturas. Jornal Oficial da União Europeia. L 353, 31 dez. 2008.

VEGA HUB. QSAR Model Reporting Format (QMRF) of VEGA models. Milan: VEGA HUB; 2026. Disponível em: https://www.vegahub.eu/portfolio-item/vega-qsar-models-qrmf/. Acesso em: 8 ago. 2026.