

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Programa de Pós-Graduação em
Toxicologia e Análises Toxicológicas

**Quantificação de MDMA em amostras de ecstasy por
cromatografia em fase gasosa (GC/NPD)**

Silvio Fernandes Lapachinske

Dissertação para obtenção do grau de
MESTRE

Orientadora:
Prof^a. Dr^a. Regina Lúcia de Moraes
Moreau

São Paulo
2004
Silvio Fernandes Lapachinske

**Quantificação de MDMA em amostras de ecstasy por
cromatografia em fase gasosa (GC/NPD)**

Comissão Julgadora

da

Dissertação para obtenção do grau de Mestre

Prof^a. Dr^a. Regina Lúcia de Moraes Moreau
orientadora/presidente

1^o. examinador

2^o. examinador

São Paulo, _____ de _____.
AGRADECIMENTOS

À Professora Doutora **Regina Lúcia de Moraes Moreau**, pela fundamental orientação, dedicação e incentivo, além de sua sincera amizade, contribuindo sobremaneira com a realização do presente trabalho e com o meu crescimento profissional.

Às Professoras Doutoradas **Helenice de Souza Spinosa, Vilma Leyton, Alice Aparecida da Matta Chasin e Maria Teresa Araújo Silva**, pelos conselhos e comentários valiosos no exame de qualificação e na dissertação de mestrado, aprimorando de forma substancial o presente trabalho.

À Doutora **Vera Eliza Domingues Reinhardt** e ao Meritíssimo Juiz Corregedor **Maurício Lemos Porto Alves**, por toda a colaboração prestada e pelas amostras gentilmente cedidas.

Ao Doutor **Maurício Yonamine**, por todos os ensinamentos, apoio e companheirismo, além de sua inestimável amizade.

À bibliotecária **Adriana de Almeida Barreiros**, pela competência e dedicação na normalização das referências.

Aos funcionários da Secretaria de Pós-Graduação e do Laboratório de Análises Toxicológicas da USP, por toda memorável convivência.

Aos colegas de curso e a todos que nas mais diferentes circunstâncias participaram da realização do presente trabalho, meus sinceros agradecimentos:

- Muito obrigado!

“Quando lemos, outra pessoa pensa por nós: só repetimos o seu processo mental”. Segue-se que “aquele que lê muito ou quase o dia inteiro (...) perde paulatinamente a capacidade pensar por conta própria” - o que é o caso de alguns eruditos , que “leram até ficar estúpidos”.

“Schopenhauer”

RESUMO

Quimicamente, o *ecstasy* é a 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA), um composto sintético com propriedades estimulante central e alucinogênicas. Algumas substâncias análogas à MDMA, já identificadas em comprimidos de *ecstasy*, são principalmente: 3,4-metilenodioxietilamfetamina (MDEA),

3,4-metilenodioxianfetamina (MDA), metanfetamina e anfetamina. Os adulterantes mais comuns, normalmente encontrados são: cafeína e efedrinas. O objetivo deste trabalho foi a validação de um método analítico para quantificar a MDMA em comprimidos e cápsulas de *ecstasy*, através da cromatografia em fase gasosa com detector de nitrogênio/fósforo (GC/NPD). Substâncias análogas à MDMA e adulterantes também foram identificados. Amostras de comprimidos e cápsulas de 25 diferentes lotes, apreendidos como *ecstasy* em São Paulo (SP), foram analisadas pelo método proposto. Desse total de amostras, 21 continham somente MDMA (84%) e apenas 1 delas apresentou MDMA associada com cafeína (4%). A concentração total de MDMA nessas amostras variou entre 30,9 e 92,7mg, resultando em uma média aritmética de 63mg.

Palavras-chave: Quantificação; MDMA; *ecstasy*.

ABSTRACT

Chemically, "ecstasy" is 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA), a synthetic compound with stimulant and hallucinogenic properties. Some MDMA analog substances such as 3,4-methylenedioxyethylamphetamine (MDEA), 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDA), methamphetamine and amphetamine have already been identified in "ecstasy" tablets. Caffeine and ephedrine are the most common adulterants also found. The aim of this paper is to describe the validation of an analytical method to quantify MDMA in "ecstasy" tablets and capsules. Gas chromatography with nitrogen/phosphorus detector was used in the method. Analog substances to MDMA and adulterant compounds were also identified. Samples from 25 lots of tablets seized in the city of São Paulo were analyzed. From that total, 21 showed only MDMA (84%) and just 1 of them presented MDMA plus caffeine (4%). MDMA total concentration in these samples had a variation between 30.9 and 92.7mg, resulting in an arithmetic average of 63mg.

Key words: Quantification; MDMA; ecstasy.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: Estrutura química da MDMA (3,4-metilenodioximetanfetamina).

FIGURA 2: Estruturas químicas da MDEA, MDA, Metanfetamina e Anfetamina.

FIGURA 3: Fluxograma do procedimento utilizado no preparo das amostras de comprimidos e/ou cápsulas de *ecstasy*.

FIGURA 4: Perfil cromatográfico da amostra do comprimido (P1) obtido com a coluna HP – Ultra 2 (25m X 0,2mm X 0,33 μ m) nas condições cromatográficas padronizadas (conforme procedimento analítico descrito em 4.2.1.2).

FIGURA 5: Perfil cromatográfico da amostra da cápsula (P2) obtido com a coluna HP – Ultra 2 (25m X 0,2mm X 0,33 μ m) nas condições cromatográficas padronizadas (conforme procedimento analítico descrito em 4.2.1.2).

FIGURA 6: Perfil cromatográfico do *pool* de excipientes obtido com a coluna HP – Ultra 2 (25m X 0,2mm X 0,33 μ m) nas condições cromatográficas padronizadas (conforme procedimento analítico descrito em 4.2.1.2).

FIGURA 7: Curva de calibração demonstrando a equação da reta e o coeficiente de correlação (R^2).

FIGURA 8: Curva de calibração obtida no estudo da linearidade demonstrando a equação da reta e o coeficiente de correlação (R^2).

FIGURA 9: Perfil cromatográfico indicando Anfetamina + Cafeína (comprimido redondo rosa pálido “cifrão”).

FIGURA 10: Perfil cromatográfico indicando Metanfetamina (cápsula verde).

FIGURA 11: Perfil cromatográfico indicando MDMA + Cafeína (comprimido redondo bege “índio”).

FIGURA 12: Perfil cromatográfico indicando MDEA (comprimido redondo cinza “liso”).

FIGURA 13: Ilustração de alguns dos comprimidos e cápsulas analisados pelo método proposto e validado, representados na escala 1 : 0,5.

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: Dados empregados para a construção de curva de calibração.

TABELA 2: Precisão intra e interensaio do método para a MDMA verificada com o comprimido (P1) de concentração 32,4% e com a cápsula (P2) de concentração 79,7%, indicando a razão entre áreas, expressas em função do coeficiente de variação (CV).

TABELA 3: Precisão intra e interensaio do método para a MDMA verificada com o comprimido (P1) de concentração 32,4% e a cápsula (P2) de concentração 79,7% expressas em função do coeficiente de variação (CV).

TABELA 4: Tempos de retenção absoluto (TR) e relativo (TRR) à difenilamina pesquisados no estudo de especificidade do método.

TABELA 5: Quantificação de MDMA e identificação de substâncias análogas e adulterantes utilizando o método proposto e validado nas amostras de 1 a 25, sendo os lotes 11 e 12 respectivamente P1 e P2.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	GENERALIDADES.....	5
2.1	Histórico.....	5
2.2	Aspectos químicos do <i>ecstasy</i>	7
2.3	Aspectos analíticos do <i>ecstasy</i>	9
2.4	Toxicologia do <i>ecstasy</i>	11
2.4.1	Classificação farmacológica.....	11
2.4.2	Efeitos farmacológicos.....	13
2.4.3	Toxicocinética.....	14
2.4.4	Toxicodinâmica.....	15
2.4.5	Efeitos tóxicos.....	17
2.5	Epidemiologia do <i>ecstasy</i>	20
2.6	Padrões de consumo do <i>ecstasy</i>	23
2.7	Risco de dependência ao <i>ecstasy</i>	26
3	OBJETIVO E PLANO DE TRABALHO.....	28
4	MATERIAL E MÉTODO.....	29
4.1	Material.....	29
4.1.1	Equipamentos e acessórios.....	29
4.1.2	Soluções – padrão.....	30
4.1.3	Solvente.....	31
4.1.4	Amostras.....	31

4.2 Método.....	32
4.2.1 Análise de MDMA, substâncias análogas e adulterantes em comprimidos e/ou cápsulas de <i>ecstasy</i> por GC/NPD.....	32
4.2.1.1 Padronização dos parâmetros cromatográficos.....	32
4.2.1.2 Procedimento analítico.....	33
4.2.2 Estudo de uma possível interferência dos excipientes.....	36
4.2.3 Validação do método analítico cromatográfico por GC/NPD.....	36
4.2.3.1 Curva de calibração.....	38
4.2.3.2 Limite de detecção.....	39
4.2.3.3 Limite de quantificação.....	40
4.2.3.4 Linearidade.....	40
4.2.3.5 Precisão intra e interensaio.....	41
4.2.3.6 Especificidade.....	41
5 RESULTADOS.....	43
5.1 Análise de MDMA, substâncias análogas e adulterantes em comprimidos e/ou cápsulas de <i>ecstasy</i> por GC/NPD..	43
5.1.1 Padronização dos parâmetros cromatográficos.....	43
5.2 Estudo de uma possível interferência dos excipientes.....	46

5.3 Validação do método analítico cromatográfico por GC/NPD.....	47
5.3.1 Curva de calibração.....	48
5.3.2 Limite de detecção.....	48
5.3.3 Limite de quantificação.....	48
5.3.4 Linearidade.....	48
5.3.5 Precisão intra e interensaio.....	49
5.3.6 Especificidade.....	51
5.4 Análise das amostras apreendidas e identificadas como <i>ecstasy</i>	55
6 DISCUSSÃO.....	59
7 CONCLUSÕES.....	69
8 REFERÊNCIAS.....	71

1 INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, o consumo de *ecstasy* vem aumentando consideravelmente, tornando-se a segunda droga ilegal mais consumida na Europa (COLE & SUMNALL, 2003a). De acordo com a Europol (*European Police Office*), agência de inteligência criminal da União Européia, foram apreendidos 17,4 milhões de comprimidos de *ecstasy* nos países membros, durante o ano de 2000, o que corresponde a um aumento de quase 50% quando comparado com o ano de 1999 (GIMENO, BESACIER & CHAUDRON -THOZET, 2003).

No Brasil, o tráfico de *ecstasy* surgiu no início dos anos 90 e até 99 as apreensões eram insignificantes. A partir de 2000, esse perfil mudou, uma vez que as apreensões têm aumentado de forma considerável. Essa tendência é motivo de grande preocupação, uma vez que, de maneira geral, o combate às drogas sintéticas é considerado muito mais difícil do que a repressão às drogas tradicionais, pois oferecem maiores vantagens aos traficantes: são relativamente fáceis de fabricar, não há necessidade de um conhecimento aprofundado de química e principalmente, não há

necessidade de amplos espaços para o cultivo de plantas utilizadas como matéria-prima. Além do mais, são facilmente transportadas e comercializadas com maior discrição.

Drogas sintéticas ilícitas são fabricadas clandestinamente e não estão sujeitas a um controle de qualidade. Sendo assim, dificilmente são puras, pois o próprio processo de síntese pode originar produtos secundários, além da probabilidade da adição de adulterantes e diluentes. A única maneira de se saber exatamente qual o princípio ativo e em que quantidade está presente em uma formulação é por meio de análises em laboratório especializado.

O *ecstasy* é comercializado, de maneira ilegal e clandestina, geralmente sob a forma de comprimidos dos mais variados aspectos, dimensões e cores, contendo um logotipo sulcado. Cápsulas gelatinosas são menos freqüentes, mas mesmo assim ainda têm sido encontradas e normalmente apresentam um aspecto de produção mais artesanal e menos refinado (FERIGOLO, MEDEIROS & BARROS, 1998). Quimicamente, o *ecstasy* é a 3,4-metilenodioximetanfetamina - MDMA - uma substância sintética com propriedades alucinogênica e estimulante central. É o protótipo do grupo das chamadas anfetaminas alucinogênicas, reconhecida como o *ecstasy* clássico, de mesma família química das feniletilaminas (LARANJEIRA *et al.*, 1996; KALANT, 2001).

Os laboratórios clandestinos que abastecem o mercado mundial de *ecstasy* encontram-se principalmente na Holanda, mas vários desses laboratórios de síntese e produção têm sido descobertos também na

Espanha. Trata-se de uma das poucas drogas produzidas em países de primeiro mundo e exportadas para países de menor poder econômico (CAMÍ & FARRÉ, 1996; GAMELLA-MORA & ÁLVAREZ-ROLDÁN, 1999).

Análises realizadas, a partir de 1995, nos comprimidos de *ecstasy* mais consumidos no Reino Unido, mostraram que a maioria contém uma mistura de MDMA com um ou mais fármacos em proporções variadas e que alguns nem sequer contêm MDMA. Compostos análogos à MDMA, como a 3,4-metilenodioxietilamfetamina (MDEA), 3,4-metilenodioxianfetamina (MDA), metanfetamina e anfetamina, além de alguns adulterantes como a cetamina, efedrinas e cafeína, muitas vezes, também, se fazem presentes (WOLFF *et al.*, 1995; ALMEIDA & SILVA, 2000; COLE & SUMNALL, 2003b). Em consequência dessa variabilidade encontrada na sua composição ativa, a *World Health Organisation* (WHO), em 1997, concluiu que o termo genérico *ecstasy* representa uma gama extensa de compostos e não apenas a MDMA (COLE & SUMNALL, 2003b).

Devido a grande expansão do uso clandestino de *ecstasy*, também tem aumentado o número de casos de intoxicações, que podem ser decorrentes diretamente da MDMA e análogas, de substâncias misturadas (adulterantes) e vendidas como *ecstasy* ou ainda de outras substâncias freqüentemente associadas ao consumo como: estimulantes, opiáceos e álcool. Além do mais, a incerteza na composição do comprimido também contribui para uma imprecisão dos efeitos relatados por usuários (BAPTISTA *et al.*, 2002; ALMEIDA & SILVA, 2003).

Laboratórios oficiais brasileiros identificam rotineiramente a MDMA em comprimidos de *ecstasy*, entretanto, não realizam a quantificação da MDMA e substâncias análogas.

O conhecimento da composição dos comprimidos de *ecstasy*, ilegalmente comercializados, é importante para fornecer subsídios na caracterização da droga ilícita, na prevenção do seu abuso, nas investigações sobre o tráfico e no diagnóstico clínico de uma intoxicação aguda.

O presente trabalho tem por finalidade conhecer o teor de MDMA, identificar substâncias análogas à MDMA e alguns adulterantes passíveis de serem encontrados nos comprimidos e/ou cápsulas suspeitos de conter MDMA apreendidos na região metropolitana de São Paulo, utilizando a técnica de cromatografia em fase gasosa com coluna capilar e detector seletivo de nitrogênio/fósforo (GC/NPD). Esta é uma das técnicas analíticas de eleição para a determinação de MDMA e análogas devido a sua seletividade na detecção de substâncias que contenham nitrogênio na molécula, normalmente associadas com a MDMA.

2 GENERALIDADES

2.1 Histórico

A 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) foi patenteada pela empresa farmacêutica alemã Merck® em 1914, com o intuito de ser um novo moderador de apetite, embora nunca tenha sido comercializada (FERIGOLO, MEDEIROS & BARROS, 1998).

Em função de sua baixa utilidade clínica e com o advento da 1ª Guerra Mundial, a MDMA permaneceu praticamente ignorada pela comunidade científica até 1973, quando foram publicados os primeiros resultados da investigação conduzida pelo exército norte-americano no início dos anos 50. Na década de 70, foi sugerido o seu uso como um coadjuvante na psicoterapia, em função de relatos que a MDMA provocava um estado controlável de alteração da consciência com harmonia sensual e emocional, auxiliando na diminuição de barreiras psicológicas e no estabelecimento de um vínculo terapeuta-paciente (GREER & STRASSMAN, 1985; DOWNING, 1986; KALANT, 2001; COLE & SUMNALL, 2003a).

O consumo de MDMA como substância de uso recreacional se popularizou no início dos anos 80, ganhando fama devido seu uso em psicoterapia ter sido divulgado com sensacionalismo por alguns autores (PEROUTKA, 1987).

O termo *ecstasy* é a denominação mundialmente mais conhecida da MDMA, entretanto, outros nomes referenciados são: E, XTC, Adam, MDM, M & M e *love drug* (SHARPER, 1996; LORENZO-FERNÁNDEZ, BOBES-GARCÍA & COLADO-MEGÍA, 1998; KALANT, 2001). No Brasil, de maneira geral, o *ecstasy* é bastante conhecido pelos nomes de “pastilha” e “bala”.

Em 1985, a *Drug Enforcement Administration* (DEA), órgão de combate às drogas dos Estados Unidos, enquadrou a MDMA na Lista I do Convênio de Substâncias Psicotrópicas, a qual inclui substâncias com elevado potencial de abuso, sem benefício terapêutico e de uso inseguro mesmo com supervisão médica (TACKE & EBERT, 1991; STEELE, McCANN & RICAURTE, 1994; LORENZO-FERNÁNDEZ, BOBES-GARCÍA & COLADO-MEGÍA, 1998; ALMEIDA & SILVA, 2000).

Seguindo a orientação da Organização Mundial da Saúde, órgãos governamentais de diversos países também classificaram a MDMA como substância proibida e sem uso clínico (FERIGOLO, MEDEIROS & BARROS, 1998).

Nos Estados Unidos, até o ano de 1985, a MDMA era legalmente disponível (PEROUTKA, 1987). Por outro lado, na Europa, a MDMA sempre foi considerada substância ilegal, sendo o seu consumo introduzido, em meados da década de 80, por discípulos de Bhagwan Rajneesh para fins

espirituais (ALMEIDA & SILVA, 2000). A sua popularização, entretanto, ocorreu a partir do movimento *clubber* ou *dance* que surgiu na ilha de Ibiza (Espanha), em 1987 (ALMEIDA & SILVA, 2000; BAPTISTA *et al.*, 2002).

No Brasil a MDMA é considerada substância de uso proscrito e definida pela Portaria da Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde de nº 344 de 12 de maio de 1998.

2.2 Aspectos químicos do *ecstasy*

A MDMA (3,4-metilenodioximetanfetamina) é uma base sintética derivada da feniletilamina, relacionada estruturalmente com a substância estimulante psicomotora anfetamina e a substância alucinogênica mescalina, compartilhando propriedades de ambos os compostos (LORENZO-FERNÁNDEZ, BOBES-GARCÍA & COLADO-MEGÍA, 1998).

A estrutura química da MDMA está representada na Figura 1.

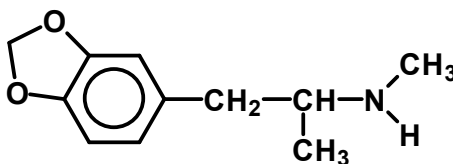
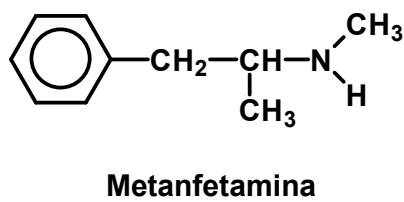
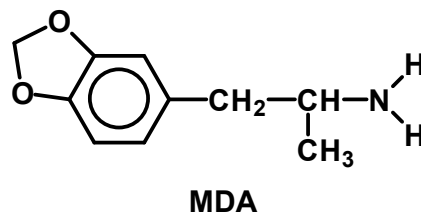
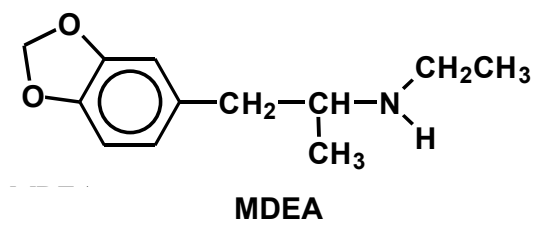
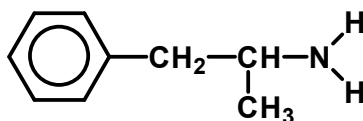


FIGURA 1: Estrutura química da MDMA (3,4-metilenodioximetanfetamina).

Outras substâncias análogas à MDMA e também já identificadas em comprimidos de *ecstasy* são principalmente: 3,4-metilenodioxietilanfetamina (MDEA), 3,4-metilenodioxianfetamina (MDA), metanfetamina e anfetamina.

As respectivas estruturas químicas dessas substâncias (fenilalquilaminas) estão representadas na Figura 2.





Anfetamina

FIGURA 2: Estruturas químicas da MDEA, MDA, Metanfetamina e Anfetamina.

A MDMA pode ser produzida a partir da metanfetamina através de síntese química em laboratórios apropriados. O processo, no entanto, pode ser simplificado quando o safrol, constituinte ativo encontrado em uma variedade de óleos essenciais, em especial do sassafrás, além da noz-moscada, canela, açafrão, cálamo, endro e semente de salsa, é utilizado como precursor químico para a síntese de MDMA (ELK, 1996).

O grupo metilenodioxí ($-O-CH_2-O-$) ligado nas posições 3 e 4 do anel aromático (anel-substituído) encontrado no safrol é o mesmo que o encontrado na MDMA (SHULGIN, SARGENT & NARANJO, 1967).

A molécula da MDMA apresenta um centro quiral em sua estrutura química, logo se apresenta sob a configuração de dois isômeros ópticos. As representações das configurações para os isômeros dextro-rotatórios e levo-rotatórios são respectivamente: S (+) e R (-). O isômero dextro-rotatório é a forma farmacológica mais ativa (STEELE, McCANN & RICAURTE, 1994; LORENZO-FERNÁNDEZ, BOBES-GARCÍA & COLADO-MEGÍA, 1998).

2.3 Aspectos analíticos do ecstasy

De maneira ideal, um método analítico deve ser: simples e de rápida execução operacional, apresentar especificidade adequada para o analito pesquisado, demonstrar satisfatória capacidade de detecção e quantificação, ser acima de tudo preciso e exato e além do mais, possuir um baixo custo financeiro.

Na literatura especializada são referidas técnicas cromatográficas e imunológicas para a identificação das metilenedioxifenilalquilaminas (GREEN, CROSS & GOODWIN, 1995; ENSSLIN, KOVAR & MAURER, 1996; KUNSMAN *et al.*, 1996; PUJADAS *et al.*, 2003).

As técnicas de imunoenaios compreendem basicamente o radioimunoensaio, o enzimoimunoensaio e a imunofluorescência polarizada. Todas apresentam vantagens como simplicidade e rapidez, mas por outro lado, possuem elevado potencial de dar reações cruzadas com outras substâncias, além de não apresentarem especificidade adequada entre substâncias estruturalmente semelhantes, fazendo com que sejam mais indicadas apenas para a triagem toxicológica.

As técnicas cromatográficas, entretanto, permitem a identificação e a quantificação simultânea de misturas de metilenedioxifenilalquilaminas, incluindo a cromatografia a líquido e a cromatografia a gás (HELMMLIN *et al.*, 1996; MAURER, 1996).

A cromatografia em camada delgada (TLC) e a cromatografia em fase gasosa (GC) são técnicas muito utilizadas como triagem toxicológica devido à simplicidade operacional e à elevada especificidade que apresentam

(ALLEYNE, STUART & COPES, 1991; YONAMINE, 2000). Para a confirmação de substâncias relacionadas às drogas de abuso, as técnicas de cromatografia a líquido de alta eficiência acoplada com espectrometria de massa (HPLC/MS) ou cromatografia a gás acoplada com espectrometria de massa (GC/MS) são consideradas irrefutáveis (GOLDBERGER & CONE, 1994).

Para a determinação da composição de amostras de *ecstasy*, a literatura científica relata diversos métodos utilizando principalmente as seguintes técnicas: espectroscopia no infravermelho (SONDERMANN & KOVAR, 1999), eletroforese capilar (PIETTE & PARMENTIER, 2002), cromatografia a líquido (GIROUD *et al.*, 1997; SADEGHIPOUR & VEUTHEY, 1997; COLE *et al.*, 2002), cromatografia em fase gasosa (PALHOL *et al.*, 2002) e cromatografia em fase gasosa acoplada a espectrometria de massa (SILVA, YONAMINE & REINHARDT, 1998).

2.4 Toxicologia do *ecstasy*

2.4.1 Classificação farmacológica

A MDMA é considerada uma substância alucinogênica pela *American Psychiatric Association* (1995), entretanto não apresenta relação estrutural com os alucinogênicos e tampouco efeitos subjetivos, em humanos, semelhantes ao LSD (dietilamida do ácido lisérgico), a não ser

quando consumido em doses extremamente altas (FERIGOLO, MEDEIROS & BARROS, 1998).

Em função da semelhança dos efeitos adversos agudos com a cocaína e as anfetaminas o *ecstasy* também poderia ser classificado como um psicoestimulante (FERIGOLO, MEDEIROS & BARROS, 1998).

No entanto, a MDMA e substâncias que possuem efeitos psicofarmacológicos semelhantes à MDMA são diferentes dos estimulantes centrais e dos alucinogênicos, conforme observado em estudos de radioeletroencefalopatia, de relação estrutura-atividade e parâmetros bioquímicos (LORENZO-FERNÁNDEZ, BOBES-GARCÍA & COLADO-MEGÍA, 1998).

A indução de um estado emocional agradável, com aumento da empatia e da capacidade de se relacionar com outras pessoas, além de uma maior facilidade para comunicação e sociabilidade, sugerem que a MDMA seja representante de uma nova classe farmacológica, chamada segundo Nichols (1986) de entactógena, com as raízes gregas (*en* e *gen*) e a latina (*tactus*), significando literalmente “produzir um contato com o interior”.

Tem sido alardeado um suposto efeito afrodisíaco por alguns círculos sociais de consumidores de *ecstasy*; entretanto este efeito não foi comprovado. Provavelmente, a MDMA não aumenta a excitação nem o desejo sexual na maioria dos usuários, proporcionando apenas uma maior receptividade aos aspectos sensuais (BUFFUM & MOSER, 1986; FERIGOLO, MEDEIROS & BARROS, 1998).

Alguns autores definem a MDMA como *designer drug*, ou seja, novas substâncias sintetizadas clandestinamente e desenhadas para uso recreacional, além de tentar escapar das restrições legais. No entanto, esta classificação ainda é discutível pelo fato de ter sido patenteada em 1914 pela Merck[®], portanto, muito antes de ser considerada uma substância ilegal (CALAFAT *et al.*, 1998).

Até o momento, portanto, não existe um consenso para a classificação da MDMA, pois não tem sido considerada uma substância somente psicoestimulante ou alucinogênica e o termo entactógena também não foi amplamente aceito.

Em virtude dessa dificuldade de classificação farmacológica para a MDMA, provavelmente, esse fármaco deverá ser ainda melhor caracterizado.

2.4.2 Efeitos farmacológicos

Os efeitos farmacológicos induzidos pela MDMA em humanos podem variar em função da idade, dose administrada, frequência e duração do uso.

Os efeitos individuais provocados pela MDMA, em longo prazo, podem apresentar diferenças substanciais, quer seja por fatores genéticos, hormonais, ambientais, sociais ou culturais e merecem ser profundamente estudados e avaliados (FERIGOLO, MEDEIROS & BARROS, 1998).

De forma geral, a maioria dos usuários relata que os efeitos desejados são conseguidos com doses baixas e em episódios isolados de

uso (KALANT, 2001; LORENZO-FERNÁNDEZ, BOBES-GARCÍA & COLADO-MEGÍA, 1998). Descrevem uma sensação de proximidade e intimidade com outras pessoas ao redor, melhorando o relacionamento e a comunicação entre elas, uma sensação de euforia com aumento da energia emocional e física, além de uma elevação da auto-estima (DOWNING, 1986; GREER & TOLBERT, 1986; NICHOLS, 1986; ALMEIDA & SILVA, 2000).

Após a administração de uma dose por via oral, que normalmente varia de 75 a 100mg de MDMA, os efeitos estimulantes se iniciam entre 20 e 60 minutos e persistem por 2 ou até 4 horas (LARANJEIRA *et al.*, 1996). Alguns usuários, entretanto, relatam que os efeitos podem apresentar uma duração de até 8 horas (ALMEIDA & SILVA, 2003).

A MDMA quando utilizada em doses recreacionais não manifesta efeitos alucinogênicos (GRISPOON & BAKALAR, 1986). Por outro lado, em doses elevadas, isto é, a partir de 300mg, podem ocorrer efeitos alucinogênicos com alteração da percepção sensorial (SIEGEL, 1986).

As alucinações, quando observadas, são bastante parecidas com as provocadas pela molécula da mescalina, iniciando-se com alucinações visuais em preto e branco e logo mais se tornando coloridas, com alteração da percepção, confusão, despersonalização e sensação de flutuação e leveza (SIEGEL, 1986).

2.4.3 Toxicocinética

Segundo Green *et al.* (2003), as propriedades farmacológicas da MDMA em humanos ainda são pouco conhecidas, pois estudos específicos são difíceis de serem realizados dentro da ética da pesquisa.

A MDMA, assim como as anfetaminas, é rapidamente absorvida pelo trato intestinal e sua concentração plasmática máxima é atingida cerca de 2 horas após a administração (MAS *et al.*, 1999). Não é bem conhecido ainda, o seu percentual de ligação às proteínas plasmáticas, tampouco, o de absorção da dose oral administrada (GREEN *et al.* 2003).

Tanto a MDMA como suas análogas (MDEA, MDA, metanfetamina e anfetamina) são substâncias lipossolúveis que atravessam facilmente as barreiras hematoencefálica e placentária, distribuindo-se amplamente por todos os tecidos. A meia-vida da MDMA é aproximadamente 8 horas e são necessárias 5 meias-vidas (40 horas) para a eliminação de cerca de 95% da sua concentração plasmática (MAS *et al.*, 1999; KALANT, 2001). Desse modo, segundo Ferigolo, Medeiros & Barros (1998), o tempo recomendado para a aplicação de cuidados intensivos em pacientes intoxicados pela MDMA é de aproximadamente 2 dias.

O metabolismo da MDMA é fundamentalmente hepático, onde uma enzima designada por CYP 2D6, do citocromo P 450, é a principal responsável (KALANT, 2001; GREEN *et al.*, 2003). A partir da dose efetivamente absorvida, entre 5 e 10% sofre biotransformação em MDA, um metabólito ativo que ainda apresenta efeitos com duração maior que a própria MDMA. Cerca de 65% pode ser eliminada inalterada, em até 72 horas, pela via renal (VEREBEY, ALRAZI & JAFRE, 1988).

2.4.4 Toxicodinâmica

De acordo com Kalant (2001) e Green *et al.* (2003), é bem provável que exista mais de um mecanismo de ação da MDMA, envolvendo serotonina (5-HT), noradrenalina e dopamina. Além disso, somada às dificuldades para se esclarecer as etapas neuroquímicas em humanos, ainda são observadas variações dependentes da espécie animal utilizada nos ensaios experimentais (SIMANTOV, 2004).

Inicialmente, a MDMA promove um aumento na liberação de serotonina (5-HT) na fenda sináptica ao mesmo tempo em que diminui a sua recaptação pela membrana pré-sináptica. Por outro lado, provoca uma diminuição na atividade da enzima triptofano hidroxilase (TPH), que é a responsável por uma das etapas da síntese da 5-HT, resultando em uma diminuição nos estoques de 5-HT nas vesículas pré-sinápticas e conseqüentemente do seu metabólito o ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) (STEELE, McCANN & RICAURTE, 1994; COLE & SUMNALL, 2003a).

Os efeitos alucinogênicos atribuídos à MDMA parecem estar relacionados com sua grande afinidade pelo receptor 5-HT_{2A}, que é considerado o responsável pelos efeitos provocados pela substância alucinogênica clássica, a dietilamida do ácido lisérgico (LSD) (ALMEIDA & SILVA, 2000; COLE & SUMNALL, 2003b).

Embora a serotonina seja o principal neurotransmissor relativo aos efeitos psíquicos provocados pela MDMA, a dopamina também esta

envolvida, uma vez que sua síntese e liberação ficam aumentadas com a ativação do receptor 5-HT_{2A} (COLE & SUMNALL, 2003a; SIMANTOV, 2004).

A noradrenalina, por sua vez, é a principal responsável pelos efeitos físicos observados, os quais se parecem muito com os provocados pelas anfetaminas (KALANT, 2001; GREEN *et al.*, 2003). Com relação aos efeitos cardiovasculares provocados pela MDMA, ou seja, hipertensão, arritmia e aumento da frequência cardíaca, podem ser explicados pela afinidade de interação da MDMA com o receptor alfa-2 adrenérgico (ALMEIDA & SILVA, 2000; COLE & SUMNALL, 2003b).

Alguns estudos ainda sugerem que os efeitos do isômero S (+) da MDMA se assemelham mais à anfetamina enquanto os do isômero R (-) são mais semelhantes à mescalina, (BAKER & TAYLOR, 1997).

2.4.5 Efeitos tóxicos

Estudos em animais demonstram que a MDMA desencadeia uma resposta bifásica podendo ser dividida em dois grupos: efeitos de curto prazo (observados até 24 horas) e efeitos de longo prazo (observados após 24 horas, chegando a durar meses). Os efeitos de curto prazo estão mais relacionados com a esfera psíquica e comportamental devido à estimulação serotoninérgica, enquanto os de longo prazo parecem estar envolvidos com a neurotoxicidade serotoninérgica (McKENNA & PEROUTKA, 1990).

Alguns autores caracterizam os efeitos psicopatológicos manifestados em relação à MDMA em agudos (até 24 horas após administração),

subagudos (de 24 horas até 1 mês após administração) e crônicos (a partir de 1 mês) (McGUIRE, COPE & FAHY, 1994; STEELE, McCANN & RICAURTE, 1994).

As psicopatologias agudas ocorridas e freqüentemente citadas na literatura são: insônia, ansiedade, psicoses e ataque de pânico (WHITAKER-AZMITIA & ARONSO, 1989; CREIGHTON, BLACK & HYDE, 1991; McCANN & RICAURTE, 1991; STEELE, McCANN & RICAURTE, 1994). Em um estudo realizado por Greer & Strassman (1985) também é citada a ocorrência de *flashbacks* nesta fase.

Com relação às complicações subagudas destacam-se: ansiedade, irritabilidade, tonturas e depressão (PEROUTKA, NEWMAN & HARRIS, 1988).

Alguns distúrbios neuropsiquiátricos crônicos citados na literatura incluem: distúrbios de memória, ataques de pânico, psicoses, *flashbacks* e depressão profunda. (CREIGHTON, BLACK & HYDE, 1991; McGUIRE & FAHY, 1991; McCANN & RICAURTE, 1992; SIMANTOV, 2004).

Freqüentes observações de que apenas alguns indivíduos desenvolvem distúrbios neuropsiquiátricos devido ao abuso da MDMA, sugerem que possam existir certos fatores psiquiátricos que predisponham tais indivíduos a se tornarem mais vulneráveis a esses distúrbios indesejáveis (STEELE, McCANN & RICAURTE, 1994).

Apesar de parecerem raros os casos comprovados de morte, como conseqüência do abuso da MDMA, podem ocorrer preferencialmente em pessoas que sofram de arritmias cardíacas e hipertensão (BROWN &

OSTERLOH, 1987; DOWLING, McDONOUGH & BOST, 1987). Segundo Green *et al.* (2003) os casos fatais devido à ingestão de *ecstasy*, no Reino Unido, são estimados em aproximadamente 12 por ano.

Diversas razões podem levar à morte por superdosagem, dentre elas são relatadas: hipertermia fulminante, arritmias cardíacas graves, desidratação, convulsões, reações alérgicas sistêmicas, asma aguda, coagulação intravascular disseminada, rabdomiólise, hepatotoxicidade, além da susceptibilidade individual às metilenodioxifenilalquilaminas (BROWN & OSTERLOH, 1987; HENRY, JEFFREYS & DAWLING, 1992; COX & WILLIAMS, 1996; HELMLIN *et al.*, 1996).

Alguns autores estimam que o tempo decorrido entre a superdosagem e a morte pode variar entre 2 e 60 horas, levando em consideração a susceptibilidade individual de cada pessoa (HENRY, JEFFREYS & DAWLING, 1992; MUNIESA & ROYO, 1995).

A hipertermia causada pela MDMA é dose-dependente e representa um dos principais efeitos da toxicidade aguda, com temperaturas corporais de 43° C já relatadas, levando em geral a óbito (GREEN *et al.*, 2003). A ação vasoconstrictora cutânea provocada pela MDMA converge para dificultar a perda de calor, agravando o quadro clínico (COLE & SUMNALL, 2003b).

Em razão da possibilidade de originar danos psiquiátricos irreversíveis, as complicações mais preocupantes devido ao abuso da MDMA são referentes aos seus efeitos crônicos (HENRY, 1992). A atividade da enzima triptofano hidroxilase (TPH) permanece significativamente reduzida por 1 semana, indicando que a MDMA inativa a TPH de maneira

irreversível, o que exige nova síntese de TPH para o restabelecimento de sua atividade enzimática (ALMEIDA & SILVA, 2000).

A neurotoxicidade serotoninérgica da MDMA ainda permanece com o seu mecanismo de ação desconhecido (KALANT, 2001; COLE & SUMNALL, 2003b; GREEN *et al.*, 2003). Porém, uma explicação sugerida por Steele, McCann & Ricaurte (1994), refere-se à formação de um metabólito mais potente (MDA), inibição da monoaminoxidase (MAO) e a liberação de vários neurotransmissores endógenos, resultando em suas concentrações sinápticas bastante elevadas. Dessa forma, através de processos de auto-oxidação, neurotransmissores e seus intermediários poderiam reagir covalentemente com enzimas e membranas celulares. O aumento na produção de radicais livres também parece estar associado com a neurotoxicidade da MDMA (SIMANTOV, 2004).

Embora, segundo McKenna & Peroutka (1990), a MDMA possa atuar como uma neurotoxina em neurônios serotoninérgicos, por enquanto, não há evidências conclusivas que doses recreacionais produzam danos permanentes no cérebro humano (HENRY, 1992; COLE & SUMNALL, 2003b; GREEN *et al.*, 2003).

Uma dificuldade adicional deve-se ao fato de muitos usuários de *ecstasy* atendidos por hospitais e serviços para o dependente serem também usuários de outras drogas de abuso, além da possibilidade da presença de substâncias análogas e adulterantes com potencial tóxico na composição ativa dos comprimidos (KALANT, 2001; GREEN *et al.*, 2003).

2.5 Epidemiologia do *ecstasy*

Estudos epidemiológicos, até os anos 80, sobre o consumo clandestino da MDMA são bastante escassos. A partir do início da década de 90, porém, existem numerosas publicações as quais relatam que o seu consumo já atinge dimensões epidêmicas (DE LA FUENTE *et al.*, 1997; GAMELLA-MORA & ÁLVAREZ-ROLDÁN, 1999).

Segundo Siegel (1986), estudantes, escritores, comerciantes, desempregados, donas de casa e até profissionais da saúde do Hemisfério Norte abordam o fator curiosidade como motivador do consumo experimental de *ecstasy*.

De acordo com o *United Nations Office for Drug Control and Crime Prevention* (2000), estima-se que aproximadamente 4,5 milhões de pessoas no mundo tenham utilizado *ecstasy* durante a década de 90, sendo a maioria constituída por adolescentes e adultos jovens.

A atual epidemia de consumo ilegal de drogas sintéticas parece ter início no ano de 1986 na ilha de Ibiza. Em 1987 o consumo de *ecstasy* se tornou fortemente associado com as festas de música eletrônica (*raves* e *technohouse*) lá promovidas e divulgadas pelo mundo (CAMÍ & FARRÉ, 1996; GAMELLA-MORA & ÁLVAREZ-ROLDÁN, 1999).

Segundo Gamella-Mora & Álvarez-Roldán (1999), na União Européia a percentagem de jovens que utilizaram *ecstasy*, pelo menos uma vez, variou de um máximo de 10% no Reino Unido a um mínimo de 0,6% na Grécia, já na Espanha essa cifra foi estimada em 4,7%.

Apesar de não se conhecer com exatidão a frequência de uso, são conhecidos alguns valores de incidência de uso da MDMA em pelo menos uma vez na vida, de acordo com relatos do trabalho publicado por Grob *et al.* (1996), resultando em: 31% dos ingleses entre 16 e 25 anos, pesquisados em 1992 e 2% dos americanos entre 13 e 15 anos, pesquisados em 1993.

Na cidade de Madrid, em 1997, 31% do público entrevistado (entre 15 e 65 anos) afirmou já ter consumido *ecstasy* pelo menos em alguma ocasião, porém somente metade dos usuários, que o utilizaram pela primeira vez, tornou a consumir em outra ocasião, sugerindo consumidores do tipo experimentais e ocasionais (DE LA FUENTE *et al.*, 1997).

No Reino Unido, das pessoas entrevistadas em 1998 entre 16 e 59 anos de idade, aproximadamente 4% relatou já ter experimentado o *ecstasy* em alguma oportunidade, o que representa cerca de 2 milhões de pessoas (COLE & SUMNALL, 2003b).

Parece que depois de um período de popularização do *ecstasy* pela Europa, associado com a chamada rota de *bakalao*, o número de consumidores se estabilizou (GAMELLA-MORA & ÁLVAREZ-ROLDÁN, 1999). Por outro lado, enquanto na Europa, entre 1997 e 1999, o consumo permaneceu estável, nos Estados Unidos apresentou um aumento de 69% entre estudantes universitários (COLE & SUMNALL, 2003b).

De maneira geral, todas as estatísticas apontam para um aumento do consumo de *ecstasy* pelo público jovem. Na atualidade, considerando somente o Reino Unido, cerca de 500 mil jovens consomem a droga a cada final de semana (GREEN *et al.*, 2003).

Com relação ao Brasil, de acordo com Almeida & Silva (2000), as primeiras remessas significativas de *ecstasy*, chegaram a São Paulo somente em 1994, oriundas principalmente de Amsterdã. Até o presente momento, entretanto, há uma carência de dados epidemiológicos a respeito do seu consumo em qualquer cidade brasileira (ALMEIDA & SILVA, 2003).

O Departamento de Investigações sobre Entorpecentes (DENARC), no ano de 2000, apreendeu 25 mil comprimidos de *ecstasy* no Estado de São Paulo, enquanto que em 1999, apreendera apenas 9 comprimidos, o que começou a despertar a atenção das autoridades policiais. Até 1998, o *ecstasy* era tão pouco difundido que não havia no DENARC estatísticas de tráfico, apreensões e flagrantes (STAUT, 2001). A descoberta do primeiro laboratório clandestino de *ecstasy*, pela polícia, na cidade de São Paulo foi noticiada em setembro de 2000. No local foi encontrada a matéria-prima suficiente para a produção de cerca de 10 mil comprimidos (SILVA, 2000).

Registros oficiais da Polícia Federal (PF) indicam que a maior parte das apreensões de *ecstasy* no Brasil ocorre no Estado de São Paulo. Em outubro de 1999 foram apreendidos 179.945 comprimidos no aeroporto internacional de São Paulo e em março de 2002, no mesmo local, a PF apreendeu 10 mil comprimidos que estavam no fundo falso da mala de um brasileiro vindo de Amsterdã (CAVERSAN, 2002).

Por enquanto, o consumo de *ecstasy* no Brasil está limitado a determinados grupos sociais, principalmente jovens de classe alta e média-alta, mas com a inegável possibilidade de seguir a tendência europeia e

norte-americana, tornando-se maior e mais disseminado na sociedade (ALMEIDA & SILVA, 2000).

2.6 Padrões de consumo do *ecstasy*

O padrão em que a droga é consumida influencia de forma substancial as suas manifestações clínicas. A literatura específica tem descrito três principais padrões de consumo e cada um, por sua vez, com diferentes objetivos: psicoterapia, recreacional e espiritualista.

A utilização como agente coadjuvante na psicoterapia deveu-se às propriedades da MDMA de induzir um estado emocional positivo, aumentar a empatia e a capacidade de introspecção com melhor resolução dos conflitos emocionais, diminuir a ansiedade defensiva e facilitar as relações interpessoais, aumentar a confiança no terapeuta e favorecer a análise dos pacientes (GRISPOON & BAKALAR, 1986). Relatos como: a substância aproxima o terapeuta do paciente, o filho do pai, o amante de sua amada e ainda que uma sessão com *ecstasy* equivale a um ano de psicoterapia, alardearam os efeitos da droga (MANSUR & CARLINI, 1989).

A dose prescrita em sessões de psicoterapia variava entre 50 e 200mg, em média de duas vezes por semana. A MDMA foi banida do receituário quando foi classificada como substância ilegal sem uso clínico e conseqüentemente esse padrão de consumo desapareceu (STEELE; McCANN & RICAURTE, 1994).

O consumo de *ecstasy* como droga recreacional teve seu início entre estudantes norte-americanos, e posteriormente, difundido seu consumo na Espanha, Inglaterra, Itália, entre outros países (MUNIESA & ROYO, 1995; FERIGOLO, MEDEIROS & BARROS, 1998).

Na Europa, de uma forma geral, seu consumo recreativo tornou-se expressivo em 1998 com o movimento *Acid House*, levando a reunião maciça de jovens em danceterias. Na Espanha, ficou associada à chamada rota de *bakalao*, relacionada com a música eletrônica de ritmo acelerado, e no Reino Unido ficou associada às festas conhecidas como *raves* (RANDALL, 1992; CAMÍ & FARRÉ, 1996).

Os usuários passaram a buscar esta droga a fim de obter euforia, elevação da autoconfiança e até mesmo alterar as percepções sensoriais (SILVA, YONAMINE & REINHARDT, 1998). O seu abuso, porém, produz efeitos característicos dos estimulantes do Sistema Nervoso Central tais como: midríase, arritmia cardíaca, taquicardia e hipertensão arterial (KUNSMAN *et al.*, 1996; McCANN, SLATE & RICAURTE, 1996; SILVA, YONAMINE & REINHARDT, 1998).

Nesse padrão, seu consumo é mais freqüente nos finais de semana, seja em danceterias ou em festas *raves* onde, ao som eletrônico ininterrupto, multidões de pessoas se aglomeram e dançam por toda a noite (HENRY, 1992; GREEN, CROSS & GOODWIN, 1995). De qualquer forma, esses são ambientes onde o álcool e a cocaína também costumam freqüentar (SIEGEL, 1986).

Segundo Peroutkas (1987), o *ecstasy* segue um padrão de consumo diferenciado em relação a outras drogas de abuso, pois normalmente são dados intervalos de duas a três semanas entre a utilização da droga. A justificativa está centrada no fato de que quando o *ecstasy* é consumido com muita frequência, os efeitos prazerosos e agradáveis parecem diminuir, enquanto os efeitos adversos indesejáveis tendem a aumentar.

Embora a maioria dos usuários recreacionais, nos anos 80, afirma terem consumido a MDMA no máximo duas vezes por mês, seu consumo atual vem aumentando gradativamente, existindo até casos de utilização diária (SIEGEL, 1986; STEELE, McCANN & RICAURTE, 1994).

A dose utilizada de forma recreacional varia, geralmente, entre 70 e 150mg, em certos casos com doses suplementares, após 30 minutos, para reforço na intensidade das sensações (STEELE, McCANN & RICAURTE, 1994; FERIGOLO, MEDEIROS & BARROS, 1998).

A utilização do *ecstasy*, na cidade de São Paulo, ocorre frequentemente na companhia de várias pessoas em locais relacionados com o lazer noturno (*raves* e *danceterias*), portanto descreve um padrão de consumo recreacional grupal, semelhante a outros citados na literatura específica (ALMEIDA & SILVA, 2003).

Na cidade de São Paulo, de acordo com um estudo realizado por Almeida & Silva (2003), no qual foram entrevistados 52 usuários (ambos os sexos e em média 24 anos de idade) frequentes de *ecstasy*, observa-se que: 61,6% consumia *ecstasy* pelo menos uma vez por semana, 50% utilizava um comprimido e 46% mais de um comprimido a cada episódio de uso. A

maioria dos usuários (93,3%) relatou que associa o *ecstasy* com outras drogas psicoativas, principalmente a maconha.

A respeito do padrão de consumo que segue a linha espiritualista, a MDMA atua como auxiliar nos métodos de autoconhecimento, experiências esotéricas e incremento de relações interpessoais. Nos Estados Unidos esse movimento espiritualista ficou conhecido como *New Age* (COHEN, 1995).

Analisando os três diferentes padrões de consumo, observa-se que apresentam em comum o objetivo de atingir um estado de euforia e bem-estar consigo mesmo e com os demais ao redor.

2.7 Risco de dependência ao *ecstasy*

De acordo com a *American Psychiatric Association* (1995), o *ecstasy* causa dependência por satisfazer 4 critérios de diagnóstico: é utilizado mesmo com conhecimento dos seus efeitos adversos, é consumido em doses maiores que as planejadas, induz tolerância e causa ressaca caracterizada pelo cansaço e insônia. A caracterização da tolerância apresenta certas dificuldades, uma vez que pode ocorrer em maior grau para os efeitos psicoativos prazerosos e em menor para os efeitos indesejáveis, o que limita o consumo de doses elevadas e freqüentes (KALANT, 2001). Uma vez suprimida a administração da MDMA, não tem sido observada a instalação de uma síndrome de abstinência clássica (LORENZO-FERNÁNDEZ, BOBES-GARCÍA & COLADO-MEGÍA, 1998).

Por outro lado, no estudo realizado por Solowij, Hall & Lee (1992) com uma amostragem de 100 usuários de *ecstasy*, não ficou caracterizado um consumo compulsivo e continuado. Nesse estudo, 15% consumiu a droga de forma continuada por vários dias, 43% somente aos finais de semana, 26% diminuiu gradativamente a frequência de consumo, 15% não apresentou um padrão fixo e descreveram alternância no consumo e apenas um indivíduo precisou de ajuda por uma possível dependência.

3 OBJETIVO E PLANO DE TRABALHO

O objetivo do presente trabalho foi padronizar e validar um método analítico para quantificar a MDMA, identificar compostos análogos à MDMA (MDEA, MDA, metanfetamina e anfetamina) e adulterantes (efedrina, pseudoefedrina, norefedrina e cafeína) em comprimidos e/ou cápsulas de *ecstasy*, utilizando a técnica de cromatografia em fase gasosa com coluna capilar e detector de nitrogênio/fósforo (GC/NPD).

Para atingir o objetivo desejado, foi elaborado e desenvolvido o seguinte plano de trabalho:

- Pesquisa bibliográfica referente a técnicas e métodos analíticos qualitativos e quantitativos para comprimidos e/ou cápsulas de *ecstasy*.
- Padronização e validação de um método analítico empregando a técnica de cromatografia em fase gasosa com coluna capilar e detector de nitrogênio/fósforo (GC/NPD).
- Aplicação do método analítico padronizado e validado para quantificar a MDMA e identificar substâncias análogas e adulterantes em comprimidos e/ou cápsulas de *ecstasy*, provenientes de diferentes lotes de apreensões realizadas em São Paulo (SP).

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Material

4.1.1 Equipamentos e acessórios

- Cromatógrafo a gás HP 6890 (Hewlett-Packard, Wilmington, EUA) com injetor *split/splitless* e detector específico de nitrogênio/fósforo;
- Coluna capilar HP – Ultra 2 (Hewlett-Packard, Little Falls, EUA) de sílica fundida (5% de fenilmetilsilicone) com as seguintes dimensões: 25m (comprimento) X 0,20mm (diâmetro interno) X 0,33 μ m (espessura do filme);
- Integrador HP 3395 (Hewlett-Packard, Wilmington, EUA);
- Gases especiais para cromatografia em fase gasosa: ar sintético, hidrogênio e hélio (Air Products);
- Microseringas de 10 μ L (Hewlett-Packard, Little Falls, EUA);
- Micropipetas Finnpiette (LABSYSTEMS, Helsinki, Finlândia), com volume ajustável de 5 a 40 μ L e 40 a 200 μ L;

- Centrífuga clínica Spin IV (INCIBRÁS, São Paulo, Brasil);
- Balança analítica (Sartorius, Goettingen, Alemanha), com precisão de $\pm 0,0001\text{g}$;
- Banho de ultra-som USC – 700 (Unique-Thorton, São Paulo, Brasil).

4.1.2 Soluções – padrão

As seguintes soluções-padrão foram obtidas da Radian International (Austin, EUA), na concentração de 1mg/mL, em metanol:

- 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA);
- 3,4-metilenodioxietilanfetamina (MDEA);
- 3,4-metilenodioxianfetamina (MDA);
- metanfetamina;
- anfetamina;
- efedrina;

- pseudoefedrina;
- norefedrina.

A solução-padrão de cafeína na concentração de 1mg/mL, em metanol, foi obtida da United States Pharmacopeia (Rockville, EUA).

A solução-padrão de difenilamina (padrão interno) na concentração de 1mg/mL, em metanol, foi obtida da Fisher Scientific (Pittsburg, EUA).

A partir dessas soluções foram preparadas soluções de trabalho de MDMA e difenilamina nas concentrações de 100µg/mL e 10µg/mL em metanol, para as demais substâncias, apenas na concentração de 100µg/mL, em metanol.

4.1.3 Solvente

- metanol de grau p.a. Merck®.

4.1.4 Amostras

Amostras apreendidas no período de 1996 a 2002 na região metropolitana de São Paulo foram provenientes dos extintos Serviço Técnico de Toxicologia Forense e Núcleo de Toxicologia Forense do Instituto Médico

Legal de São Paulo (IML-SP) e também do Departamento de Investigações sobre Narcóticos (DENARC).

As amostras oriundas do IML-SP foram encaminhadas para o Laboratório de Análises Toxicológicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, em virtude da parceria existente entre essas instituições.

A amostra cedida pelo DENARC foi previamente autorizada pelo Juiz Corregedor do Departamento de Inquéritos Policiais (DIPO).

Após o recebimento das amostras, num total de 25 diferentes lotes de apreensões realizadas em São Paulo (SP), essas foram devidamente identificadas e colocadas no interior de frascos de vidro âmbar com tampa rosqueável e armazenadas adequadamente em local apropriado.

4.2 Método

4.2.1 Análise de MDMA, substâncias análogas e adulterantes em comprimidos e/ou cápsulas de ecstasy por GC/NPD

4.2.1.1 Padronização dos parâmetros cromatográficos

As condições cromatográficas foram avaliadas para o estabelecimento do método analítico através da realização de diversas análises preliminares. Nessas análises foram testados diferentes parâmetros, entre eles: a programação da temperatura do forno, os ajustes

do integrador e o tipo de injeção (*split* e *splitless*) com variação das razões de divisão.

O gás de arraste utilizado foi o hélio, devido a sua inércia química em relação às substâncias analisadas, respeitando o fluxo recomendado pelo fabricante para as características da coluna capilar. Assim como também foram utilizados fluxos de hidrogênio e ar sintético dentro do recomendado pelo fabricante para a respectiva coluna.

Quanto aos parâmetros de ajustes do integrador foram realizados testes variando-se o limiar de detecção do pico (*threshold*), a largura do pico (*peak width*), a atenuação, a velocidade do papel e o tempo de integração.

O volume de injeção foi padronizado em 1 μ L.

4.2.1.2 Procedimento analítico

Uma vez recebida a amostra (comprimido e/ou cápsula), essa foi inicialmente pesada, triturada e homogeneizada em almofariz, sendo então, retirada uma alíquota de 5mg e dissolvida em 5mL de metanol dentro de um tubo de centrífuga. No caso da amostra ser uma cápsula, o invólucro gelatinoso foi desprezado e apenas o seu conteúdo foi pesado, sendo também utilizada uma alíquota de 5mg do seu conteúdo seguindo o mesmo processamento anterior.

Em seguida, o tubo de centrífuga foi submetido a um banho de ultrassom por um período de 10 minutos e logo após, centrifugado a 300g durante 5 minutos. Do sobrenadante, 50 μ L foram transferidos para um balão

volumétrico de 1mL, juntamente com 50 μ L de solução-padrão de difenilamina (padrão interno) de concentração 100 μ g/mL, e o volume completado com metanol.

Da solução final, 1 μ L foi injetado com uma microsseringa no equipamento de cromatografia em fase gasosa com detector de nitrogênio/fósforo (GC/NPD).

Um fluxograma do procedimento utilizado está ilustrado na Figura 3.

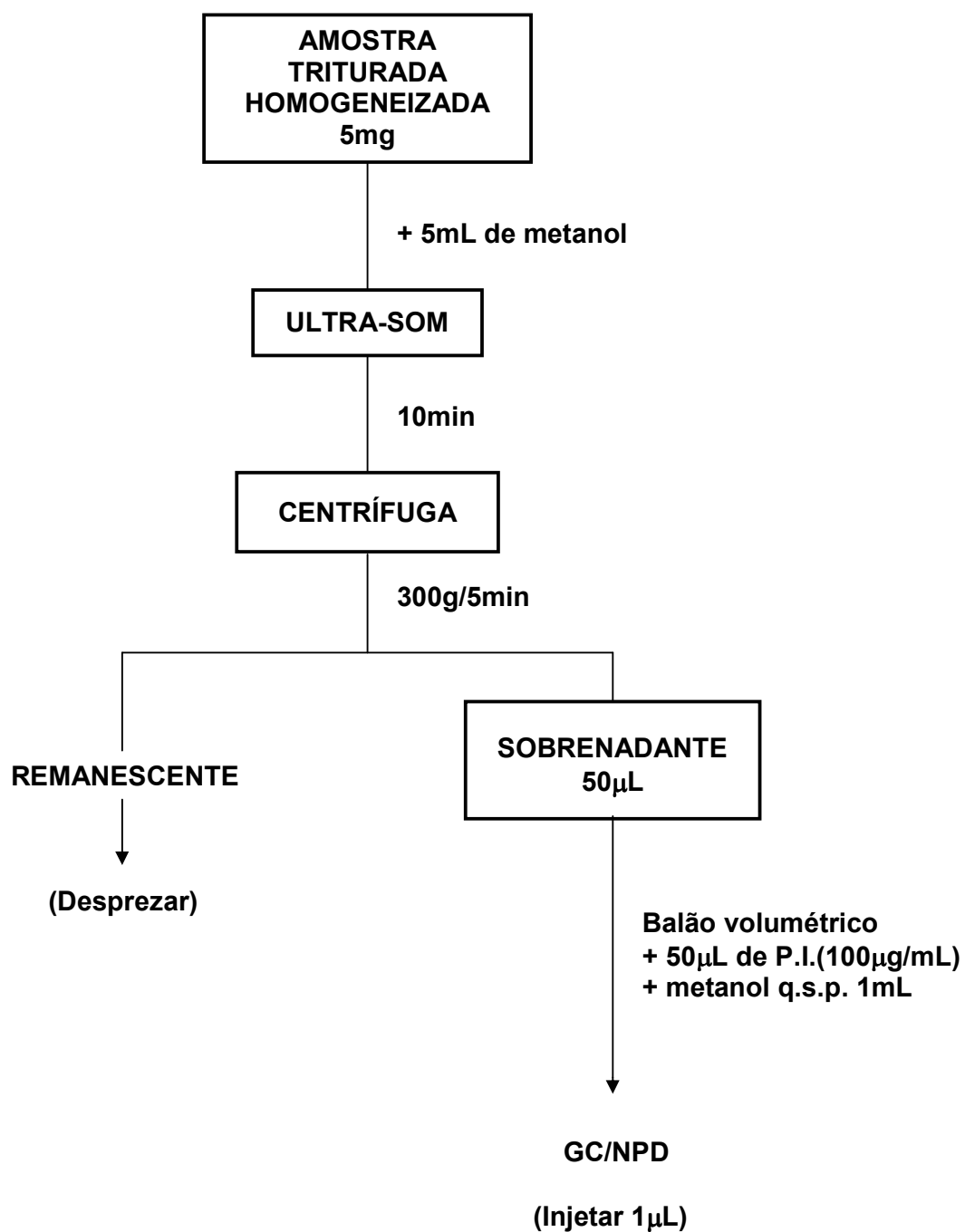


FIGURA 3: Fluxograma do procedimento utilizado na análise das amostras de comprimidos e/ou cápsulas de ecstasy.

4.2.2 Estudo de uma possível interferência dos excipientes

A realização desse estudo teve como preocupação observar e avaliar qualquer possível interferência dos excipientes utilizados na confecção dos comprimidos em relação ao método analítico proposto.

Utilizou-se solução-padrão de MDMA (100µg/mL) adicionada ao seguinte *pool* de excipientes, normalmente encontrados em formulações de comprimidos.

Pool de excipientes (% em massa):

- Celulose microcristalina.....48%
- Lactose.....48%
- Estearato de magnésio.....4%

4.2.3 Validação do método analítico cromatográfico por GC/NPD

A validação do método foi realizada pelo estabelecimento da construção de uma curva de calibração e pela determinação de valores de limite de detecção, limite de quantificação, linearidade, precisão intra e interensaio e especificidade para a MDMA em comprimidos e/ou cápsulas de *ecstasy*.

Para a determinação do limite de detecção (LOD) e limite de quantificação (LOQ) foi utilizada a amostra do comprimido correspondente ao lote 11 (P 1).

Para o estudo da precisão intra e interensaio foi utilizada a mesma amostra do comprimido correspondente ao lote 11 (P 1) e também a amostra da cápsula correspondente ao lote 12 (P 2).

Tais amostras foram analisadas pelo método proposto, conforme item 4.2.1.2, apresentando concentração de MDMA igual a 32,4% e 79,7% para P 1 e P 2 respectivamente (Tabela 5).

Com o propósito de minimizar o erro proveniente da pesagem da alíquota de 5mg, foi inserido um fator de correção para o cálculo da área relativa. Uma vez que a área sob o pico da substância analisada é diretamente proporcional à massa da alíquota, o fator de correção ficou definido como sendo a razão entre 5mg (padronizada pelo método) e a massa da alíquota efetivamente pesada em balança analítica.

Dessa maneira, todo cálculo de área relativa, que é a razão entre a área sob o pico da substância analisada e a área sob o pico do P.I., foi efetuado multiplicando-se pelo respectivo fator de correção. Tais operações matemáticas estão representadas pelas seguintes fórmulas:

$$F = \frac{5}{m}$$

F – fator de correção

m – massa da alíquota analisada (em mg)

$$AR = \frac{S}{P.I.} \times F$$

AR – área relativa (razão entre áreas)

S – área da alíquota analisada

P.I. – área do padrão interno

F – fator de correção

4.2.3.1 Curva de calibração

A construção de uma curva de calibração foi realizada a cada dia em que uma das amostras fosse analisada, sempre com a preocupação de se minimizar qualquer variação diária de resposta que eventualmente pudesse vir a ocorrer com o cromatógrafo (GC/NPD).

Quatro pontos de concentração foram determinados (20; 40; 60; e 80% de MDMA) utilizando solução-padrão de MDMA (100µg/mL), solução-padrão de difenilamina (10µg/mL) como padrão interno (P.I.) e os volumes completados para 100µL com metanol.

Os valores de concentração foram calculados, com base na alíquota de 5mg de comprimido e/ou cápsula, respeitando a concentração percentual

de MDMA, após as sucessivas diluições conforme o procedimento analítico descrito no item 4.2.1.2.

Cada ponto da curva foi realizado em duplicata e utilizada a média aritmética dos resultados.

O procedimento para a construção dessa curva de calibração está descrito na Tabela 1.

TABELA 1: Dados empregados para a construção de curva de calibração.

CONCENTRAÇÃO	MDMA (100µg/mL)	P.I. (10µg/mL)	METANOL
20%	10µL	50µL	40µL
40%	20µL	50µL	30µL
60%	30µL	50µL	20µL
80%	40µL	50µL	10µL

4.2.3.2 Limite de detecção

O limite de detecção foi obtido através de processo empírico, que consistiu em analisar diversas alíquotas trituradas e homogeneizadas de 5mg do comprimido de *ecstasy* (P1), diluídas com o *pool* de excipientes, referido no item 4.2.2, em quantidades crescentes.

A menor concentração de MDMA, detectável pelo procedimento analítico descrito no item 4.2.1.2, que apresentou um coeficiente de variação

(CV) próximo, mas não superior, a 20% em seis replicatas foi considerada como o limite de detecção do método.

4.2.3.3 Limite de quantificação

Em analogia ao limite de detecção, o limite de quantificação também foi obtido através de processo empírico, que consistiu em analisar uma série de alíquotas trituradas e homogeneizadas de 5mg do comprimido de *ecstasy* (P1), diluídas com o *pool* de excipientes, referido no item 4.2.2, em quantidades crescentes.

A menor concentração de MDMA, quantificável pelo procedimento analítico descrito no item 4.2.1.2, que apresentou um coeficiente de variação (CV) próximo, mas não superior, a 10% em seis replicatas foi considerada como o limite de quantificação do método.

4.2.3.4 Linearidade

O estudo da linearidade do método foi realizado com o objetivo de estabelecer o intervalo de concentração (% de MDMA) no qual a intensidade de resposta do detector (NPD) é diretamente proporcional à concentração nas amostras analisadas.

A avaliação da linearidade foi desenvolvida através de seis diferentes concentrações de solução-padrão de MDMA: 1,5; 10; 20; 30; 40 e 50µg/mL

em metanol, adicionadas com 50 μ L de solução-padrão de difenilamina (10 μ g/mL) e os volumes completados para 100 μ L com metanol.

Essas soluções correspondem respectivamente, nas amostras, às concentrações equivalentes de 3, 20, 40, 60, 80 e 100% de MDMA.

O volume de 1 μ L de cada uma das seis diferentes concentrações foi injetado, em triplicata, no equipamento de cromatografia em fase gasosa (GC/NPD).

4.2.3.5 Precisão intra e interensaio

O estudo da precisão intra e interensaio foi realizado com o objetivo de comprovar a precisão das leituras efetuadas, respectivamente, no mesmo dia e em dias diferentes, observando a imprecisão nas leituras diretamente pelo cálculo do coeficiente de variação (CV).

A avaliação da precisão intra e interensaio foi desenvolvida através de análises de alíquotas de 5mg das amostras de *ecstasy* do comprimido (P1) e da cápsula (P2), respectivamente com 32,4 e 79,7% de MDMA, todas em seis replicatas e durante três dias consecutivos, conforme procedimento analítico descrito no item 4.2.1.2.

A relação entre as áreas apresentadas pelo pico de MDMA e difenilamina (P.I.) foi calculada para cada análise. O coeficiente de variação (CV) da razão entre as áreas foi calculado para as seis replicatas a cada dia e utilizada a média aritmética para representar a precisão intraensaio.

4.2.3.6 Especificidade

A especificidade do método foi verificada para a MDMA, substâncias análogas (MDEA, MDA, metanfetamina e anfetamina) e fármacos que possam estar presentes como adulterantes (efedrina, pseudoefedrina, norefedrina e cafeína). Todas essas substâncias avaliadas foram injetadas (1 μ L) no equipamento de cromatografia em fase gasosa (GC/NPD), previamente preparadas em solução metanólica com concentração 100 μ g/mL.

O estudo da especificidade foi realizado, dentro das condições cromatográficas padronizadas descritas no item 4.2.1.2, através da determinação do tempo de retenção absoluto (TR) e relativo (TRR) à difenilamina (padrão interno).

5 RESULTADOS

5.1 Análise de MDMA, substâncias análogas e adulterantes em comprimidos e/ou cápsulas de *ecstasy* por GC/NPD

5.1.1 Padronização dos parâmetros cromatográficos

A partir da injeção de 1 μ L da solução final no equipamento de cromatografia em fase gasosa equipado com detector de nitrogênio/fósforo (GC/NPD), padronizou-se as seguintes condições:

- Injetor: - temperatura: 270°C
 - modo: *split*
 - razão de divisão: 1/40

- Coluna: - fluxo de hélio constante: 0,6mL/min

- Forno: - temperatura inicial: 148°C (1 minuto)
 - rampa 1: 10°C/min até 200°C
 - rampa 2: 20°C/min até 270°C
 - temperatura final: 270°C (8 minutos)

- Detector: - temperatura: 280°C
 - fluxo de ar sintético: 60mL/min
 - fluxo de hidrogênio: 3,0mL/min

Quanto aos parâmetros para a integração dos resultados, foram assim definidos:

- Limiar de detecção do pico (*threshold*): 0,5
- Largura do pico (*peak width*): 0,04
- Atenuação: 0
- Velocidade do papel: 0,5cm/min
- Tempo de integração: 16,7minutos.

Um cromatograma da amostra do comprimido (P1) e outro da amostra da cápsula (P2), respectivamente com 32,4 e 79,7% de MDMA, obtidos pelo método padronizado e submetidos ao procedimento analítico descrito no item 4.2.1.2, podem ser visualizados respectivamente nas Figuras 4 e 5.

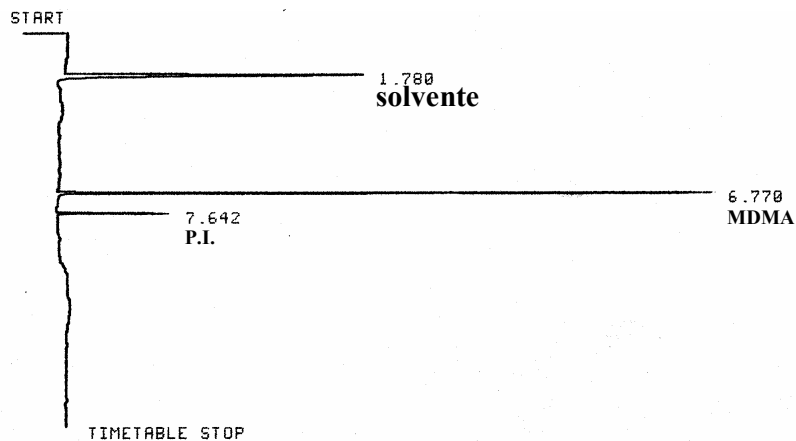


FIGURA 4: Perfil cromatográfico da amostra do comprimido (P1) obtido com a coluna HP-Ultra 2 (25m X 0,2mm X 0,33 μ m) nas condições cromatográficas padronizadas (conforme procedimento analítico descrito em 4.2.1.2).

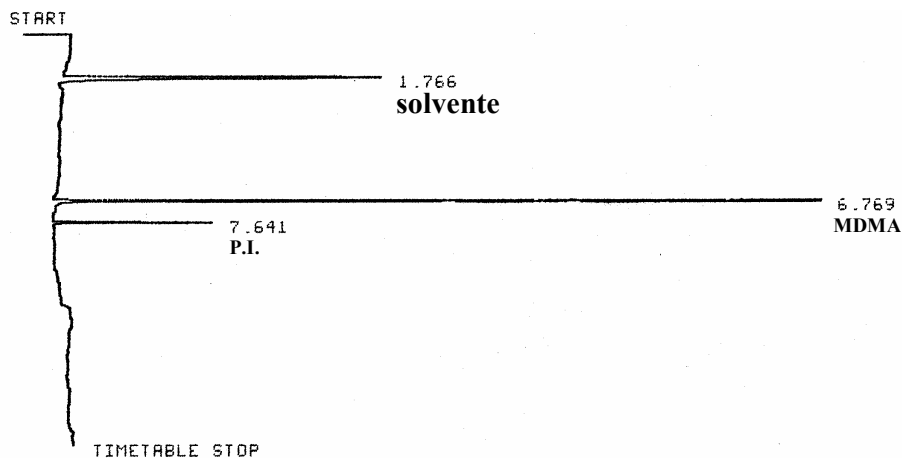


FIGURA 5: Perfil cromatográfico da amostra da cápsula (P2) obtido com a coluna HP-Ultra 2 (25m X 0,2mm X 0,33 μ m) nas condições cromatográficas padronizadas (conforme procedimento analítico descrito em 4.2.1.2).

5.2 Estudo de uma possível interferência dos excipientes.

Como resultado desse estudo, nenhum pico referente a qualquer dos excipientes foi observado nos cromatogramas. Muito embora alguns comprimidos apresentassem uma variedade na coloração, sugerindo a utilização de diferentes tipos de pigmentos, nada foi observado nos cromatogramas referente a esses pigmentos. Tampouco foi notada qualquer interferência entre a solução-padrão de MDMA e o *pool* de excipientes, com relação ao desempenho do método analítico proposto.

Um cromatograma do *pool* de excipientes obtido pelo método padronizado e submetido ao procedimento analítico descrito no item 4.2.1.2 pode ser visualizado na Figura 6.

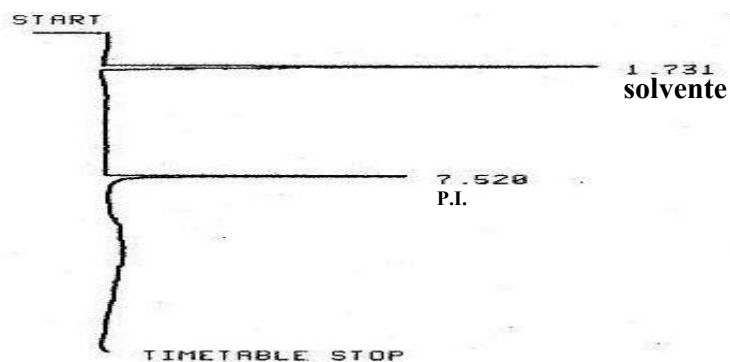


FIGURA 6: Perfil cromatográfico do *pool* de excipientes obtido com a coluna HP-Ultra 2 (25m X 0,2mm X 0,33 μ m) nas condições cromatográficas padronizadas (conforme procedimento analítico descrito em 4.2.1.2).

5.3 Validação do método analítico cromatográfico por GC/NPD

5.3.1 Curva de calibração

Uma curva de calibração, demonstrando a equação da reta e o coeficiente de correlação (R^2), está ilustrada na Figura 7, tendo sido cada um dos quatro pontos realizados em duplicata e utilizada a média aritmética dos resultados, conforme recomenda Chasin, Chasin & Salvadori (1994).

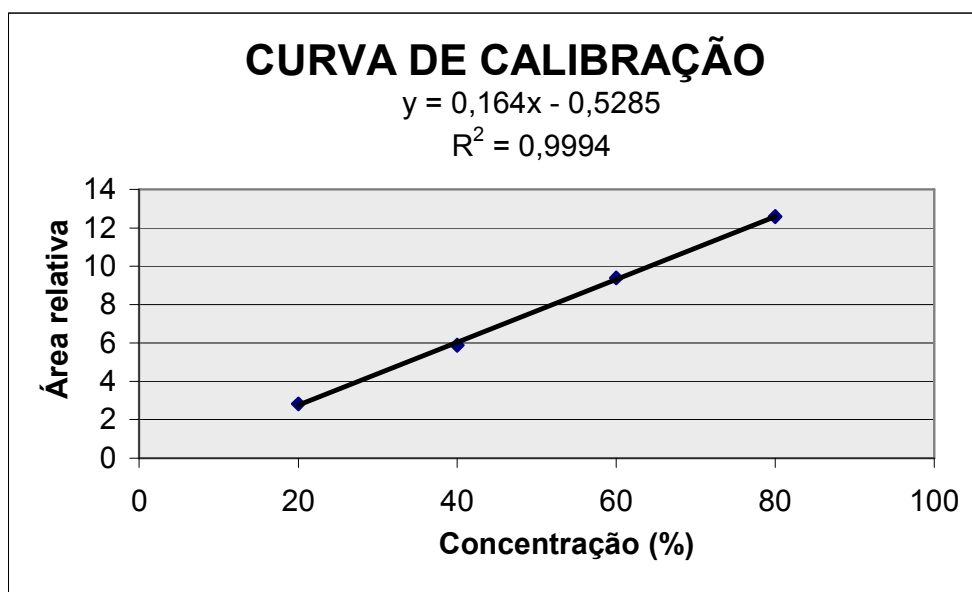


FIGURA 7: Curva de calibração demonstrando a equação da reta e o coeficiente de correlação (R^2).

5.3.2 Limite de detecção

Para se obter o limite de detecção do método foi necessária a diluição da alíquota (5mg) do comprimido P1 (32,4% de MDMA), com o *pool* de excipientes, na proporção de 1:20, respectivamente. Dessa forma, portanto, o limite de detecção do método foi de 1,5mg de MDMA/100mg de comprimido (1,5% de MDMA).

5.3.3 Limite de quantificação

Para se obter o limite de quantificação do método foi necessária a diluição da alíquota (5mg) do comprimido P1 (32,4% de MDMA), com o *pool* de excipientes, na proporção de 1:10, respectivamente. Dessa forma, portanto, o limite de quantificação do método foi de 3,0mg de MDMA/100mg de comprimido (3,0% de MDMA).

5.3.4 Linearidade

A determinação da linearidade do método foi definida pelo coeficiente de correlação (R^2), o qual foi obtido a partir da curva de calibração construída utilizando seis diferentes concentrações de solução-padrão de MDMA, conforme descrito no item 4.2.3.4.

O método demonstrou ser linear no intervalo de 3,0 a 100mg de MDMA/100mg de comprimido e/ou cápsula (3,0 a 100% de MDMA).

A curva de calibração, demonstrando a equação da reta e o coeficiente de correlação (R^2), encontra-se ilustrada na Figura 8, tendo sido cada um dos seis pontos realizados em triplicata e utilizada a média aritmética dos resultados.

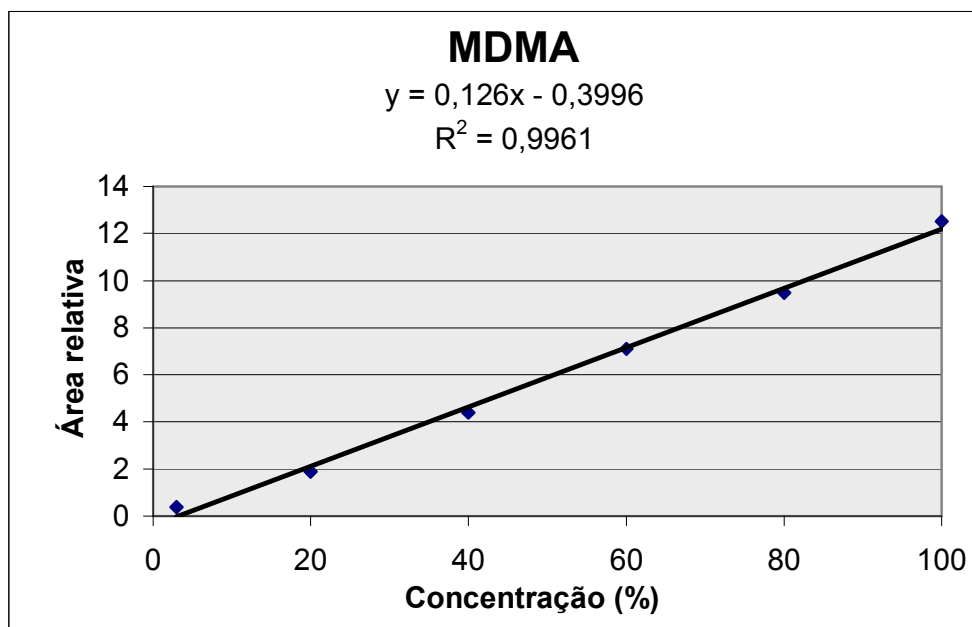


FIGURA 8: Curva de calibração obtida no estudo da linearidade demonstrando a equação da reta e o coeficiente de correlação (R^2).

5.3.5 Precisão intra e interensaio

A determinação da precisão intra e interensaio do método foi definida pelo coeficiente de variação (CV), calculado tanto para amostras do comprimido (P1) como para da cápsula (P2), respectivamente com 32,4 e 79,7% de MDMA.

O método apresentou precisão intra e interensaio para o comprimido de *ecstasy* (P1), respectivamente de 5,4 e 0,8% e para a cápsula de *ecstasy* (P2), respectivamente de 4,0 e 2,2%.

Os resultados do estudo de precisão intra e interensaio para a MDMA referentes ao comprimido (P1) e à cápsula (P2) estão descritos nas Tabelas 2 e 3.

TABELA 2: Precisão intra e interensaio do método para MDMA verificada com o comprimido (P1) de concentração 32,4% e com a cápsula (P2) de concentração 79,7%, indicando a razão entre áreas, expressas em função do coeficiente de variação (CV).

COMPRIMIDO (P 1)			CÁPSULA (P 2)		
Concentração (MDMA) = 32,4%			Concentração (MDMA) = 79,7%		
Razão entre áreas (MDMA/P.I.)			Razão entre áreas (MDMA/P.I.)		
1º dia	2º dia	3º dia	1º dia	2º dia	3º dia
4,118	3,999	4,143	9,080	9,053	9,872
3,707	3,846	3,869	9,187	9,658	9,531
4,051	3,606	4,133	9,538	9,677	10,087
3,670	3,609	3,787	10,312	9,160	9,906
3,642	3,702	4,193	9,926	10,045	10,304
4,122	3,974	3,701	9,264	9,262	10,120
CV (intra) = 5,4%			CV (intra) = 4,0%		
CV (inter) = 0,8%			CV (inter) = 2,2%		

TABELA 3: Precisão intra e interensaio do método para a MDMA verificada com o comprimido (P1) de concentração 32,4% e a cápsula (P2) de concentração 79,7% expressas em função do coeficiente de variação (CV).

AMOSTRA	CONCENTRAÇÃO	INTRAENSAIO	INTERENSAIO
	MDMA (%)	CV (%)	CV (%)
Comprimido (P1)	32,4	5,4	0,8
Cápsula (P2)	79,7	4,0	2,2

5.3.6 Especificidade

Os resultados do estudo de especificidade do método para as substâncias pesquisadas, nas condições cromatográficas padronizadas descritas no item 4.2.1.2, encontram-se na Tabela 4. Cada valor representado corresponde à média de três determinações realizadas em dias consecutivos.

TABELA 4: Tempos de retenção absoluto (TR) e relativo (TRR) à difenilamina pesquisados no estudo de especificidade do método.

SUBSTÂNCIA	TR (min)	TRR (min)
MDMA	6,846	0,885
MDEA	7,303	0,944
MDA	6,305	0,815
Metanfetamina	3,566	0,461
Anfetamina	3,210	0,415
Efedrina	5,199	0,672
Pseudoefedrina	5,191	0,671
Norefedrina	4,773	0,617
Cafeína	9,678	1,251

A coluna de separação utilizada aliada à programação da temperatura do forno proporcionaram uma boa separação cromatográfica, o que permitiu identificar nitidamente a MDMA, substâncias análogas e adulterantes. Esses resultados cromatográficos podem ser vistos ilustrados pelas Figuras 9, 10, 11 e 12.

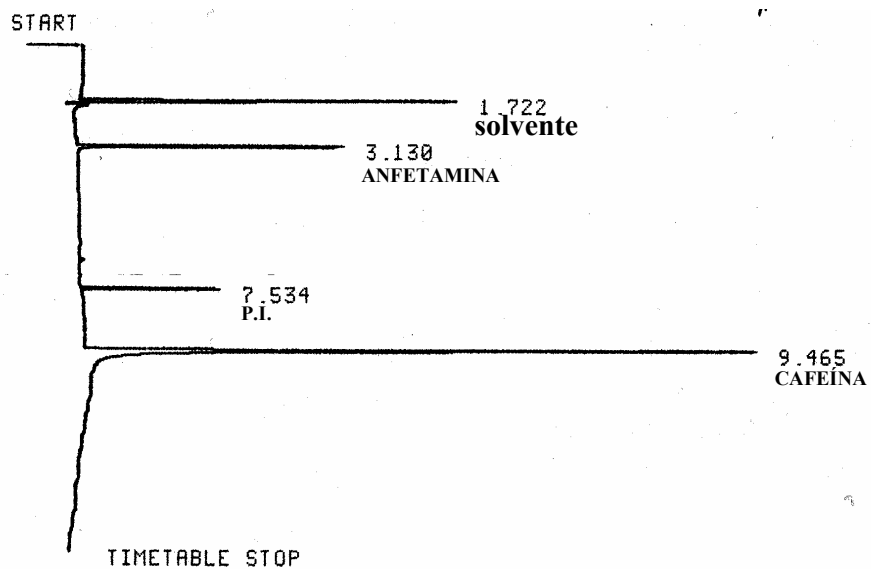


FIGURA 9: Perfil cromatográfico indicando Anfetamina + Cafeína (comprimido redondo rosa pálido “cifrão”).

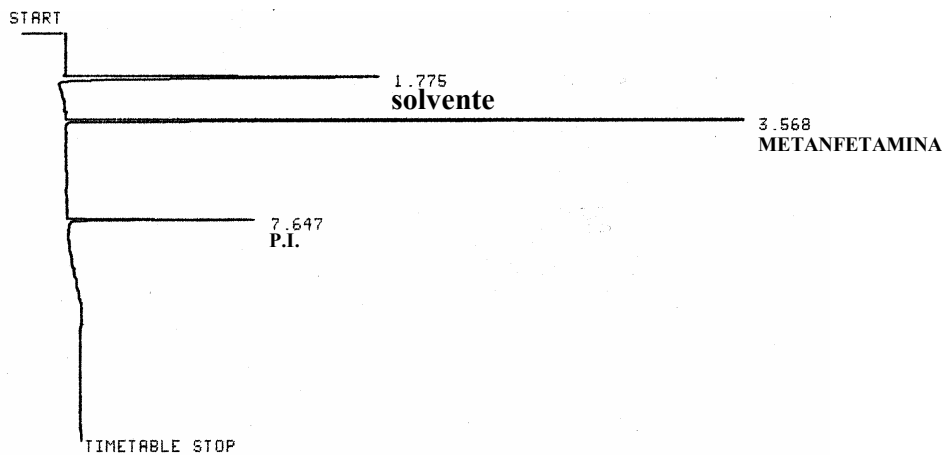


FIGURA 10: Perfil cromatográfico indicando Metanfetamina (cápsula verde).

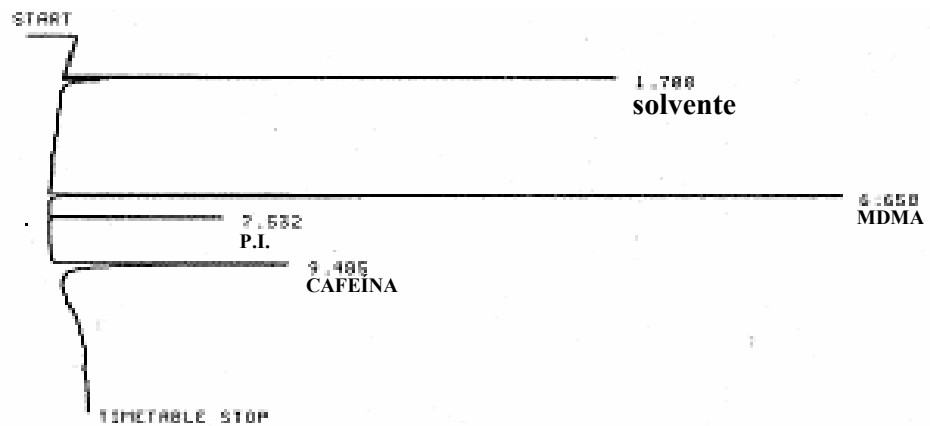


FIGURA 11: Perfil cromatográfico indicando MDMA + Cafeína (comprimido redondo bege “índio”).

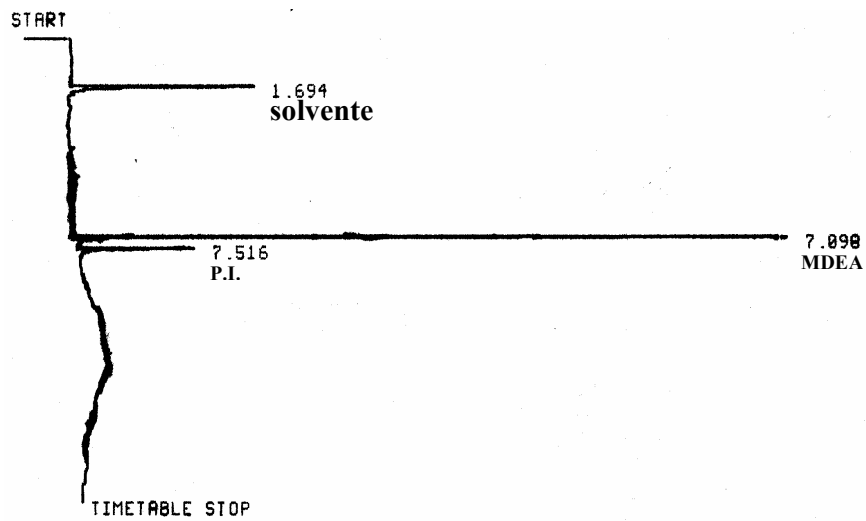


FIGURA 12: Perfil cromatográfico indicando MDEA (comprimido redondo cinza “liso”).

5.4 Análise das amostras apreendidas e identificadas como *ecstasy*

Os resultados das análises de quantificação da MDMA e identificação das substâncias análogas e adulterantes das 25 amostras, utilizando o método proposto e validado pelo presente trabalho, estão apresentados na Tabela 5. Desse total, 21 continham somente MDMA (84%) e uma MDMA associada com cafeína (4%). Das 3 amostras restantes, uma continha apenas MDEA, outra apenas metanfetamina e a terceira anfetamina associada com cafeína.

A concentração total de MDMA nas amostras variou entre 30,9 e 92,7mg, resultando em uma média aritmética de 63mg e um desvio padrão de 15mg.

TABELA 5: Quantificação de MDMA e identificação de substâncias análogas e adulterantes utilizando o método proposto e validado nas amostras de 1 a 25, sendo os lotes 11 e 12 respectivamente P1 e P2.

Lote	Forma	Cor	Logotipo	Amostra (mg)	Substâncias encontradas	MDMA (%)	MDMA total (mg)
1	Comprimido	Bege	“TT”	299,6	MDMA	23,3	69,8
2	Comprimido	Bege	“TT”	307,3	MDMA	15,9	48,9
3	Comprimido	Bege	“Pac Man”	288,7	MDMA	24,5	70,7
4	Comprimido	Bege	“Mitsubishi”	312,3	MDMA	23,7	74,0
5	Comprimido	Bege	“Ferrari”	272,5	MDMA	20,7	56,4
6	Comprimido	Bege	Cavalo	249,6	MDMA	17,8	44,4
7	Comprimido	Bege	“Euro”	343,0	MDMA	19,9	68,3
8	Comprimido	Bege	“Mitsubishi”	333,0	MDMA	24,8	82,6
9	Comprimido	Bege	“Ferrari”	277,4	MDMA	19,3	53,5
10	Comprimido	Bege	“TT”	295,6	MDMA	19,4	57,3
11	Comprimido	Bege	“Ferrari”	271,2	MDMA	32,4	88,7
12	Cápsula	Bege	-	116,3	MDMA	79,7	92,7
13	Comprimido	Bege	“Flor”	279,7	MDMA	22,2	62,1
14	Comprimido	Bege	“Tulipa”	235,4	MDMA	30,1	70,8
15	Cápsula	Bege	-	82,3	MDMA	61,2	50,4

Continua.

Continuação.

Lote	Forma	Cor	Logotipo	Amostra (mg)	Substâncias encontradas	MDMA (%)	MDMA total (mg)
16	Comprimido	Bege	“Fogueira”	482,1	MDMA	6,4	30,9
17	Comprimido	Rosa	“\$”(cifrão)	258,4	Anfetamina	-	-
					Cafeína	-	-
18	Cápsula	Verde	-	85,7	Metanfetamina	-	-
19	Comprimido	Marrom	Liso	214,1	MDMA	29,5	63,2
20	Comprimido	Bege	Liso	277,4	MDMA	20,4	56,6
21	Comprimido	Ocre	Liso	199,3	MDMA	24,6	49,1
22	Comprimido	Bege	“Índio”	301,4	MDMA	19,9	60,0
					Cafeína	-	-
23	Comprimido	Cinza	Liso	296,5	MDEA	-	-
24	Comprimido	Rosa	Liso	303,6	MDMA	21,9	66,5
25	Comprimido	Rosa	“Diamante”	198,3	MDMA	30,6	60,7



FIGURA 13: Ilustração de alguns dos comprimidos e cápsulas analisados pelo método proposto e validado, representados na escala 1 : 0,5.

6 DISCUSSÃO

A cromatografia em fase gasosa com coluna capilar e detector de nitrogênio e fósforo (GC/NPD) foi a técnica eleita para a quantificação de MDMA, identificação de substâncias análogas e adulterantes em amostras apreendidas como *ecstasy*, devido à seletividade na detecção de compostos nitrogenados, normalmente associados com a MDMA.

O detector de ionização de chama (FID) é bastante utilizado, entretanto, o detector de nitrogênio/fósforo (NPD) é preferível por ser muito mais seletivo, reduzindo a possibilidade de interferência de substâncias indesejáveis na análise (SILVA, YONAMINE & REINHARDT, 1998).

Outras técnicas relatadas na literatura científica, tais como: cromatografia líquida (GIROUD *et al.*, 1997; SADEGHIPOUR & VEUTHEY, 1997; COLE *et al.*, 2002), cromatografia em fase gasosa acoplada com espectrometria de massa (SILVA, YONAMINE & REINHARDT, 1998), espectroscopia no infravermelho (SONDERMANN & KOVAR, 1999) e até eletroforese capilar (PIETTE & PARMENTIER, 2002), demandam mais tempo para a análise ou não permitem a quantificação, além de apresentarem um custo financeiro mais elevado.

Os resultados desses trabalhos demonstram que não somente a MDMA está presente em amostras (comprimidos e/ou cápsulas) apreendidas e identificadas como *ecstasy*. Algumas vezes, substâncias análogas à MDMA, como a MDEA, a MDA, a metanfetamina e a anfetamina,

são as substâncias ativas que têm sido encontradas na sua composição. Além disso, a mistura com outros psicoestimulantes como efedrinas e mesmo cafeína não são incomuns.

O método analítico proposto para validação consistiu basicamente na dissolução de uma alíquota da amostra de *ecstasy* em metanol, centrifugação, posterior diluição com metanol e injeção (Figura 3), oferecendo assim algumas vantagens em relação a outros já citados na literatura científica, pois se tornou bastante prático, de rápida execução e ainda de relativo baixo custo financeiro. Além disso, o método também demonstrou ser bastante eficaz com relação ao objetivo do trabalho, tornando possível detectar a MDMA simultaneamente às substâncias análogas e adulterantes.

O desenvolvimento do método analítico proposto pelo presente trabalho foi resultado de consulta em literatura especializada sobre a solubilidade em metanol da MDMA e também das principais substâncias análogas e adulterantes encontrados em comprimidos de *ecstasy*. Além disso, também foi considerado o teor de MDMA, normalmente encontrado nesses comprimidos, dentro da mais ampla faixa de variação relatada pela literatura científica.

Pelo fato do *ecstasy* se apresentar como uma droga de “muitas fórmulas”, a adequada especificidade apresentada pelo método o capacita para o esclarecimento dessas misturas de substâncias psicoativas comumente utilizadas na sua formulação.

Com a finalidade de se conseguir a validação do método proposto, alguns ensaios foram realizados, entre eles estão: o estabelecimento da construção de uma curva de calibração, a determinação do limite de detecção (LOD), do limite de quantificação (LOQ), do intervalo de linearidade, da precisão intra e interensaio e da especificidade para a MDMA.

A título de se verificar a variação da massa do comprimido (P1), usado no desenvolvimento do método analítico proposto, foram realizadas pesagens em balança analítica de 20 unidades do comprimido (P1). A partir dos 20 resultados obtidos nas pesagens pode ser calculado o respectivo coeficiente de variação que resultou em um CV de apenas 2,96%.

Devido ao baixo CV relativo à massa dos comprimidos (P1), pode-se deduzir que a mistura resultante entre substância ativa e excipientes apresentou boa fluidez durante o processo de compressão. Tal fato leva a acreditar que foi aplicada uma operação farmacotécnica apurada para o preparo do pó a ser comprimido, sugerindo o uso de diluentes apropriados e em quantidade adequada na composição da formulação.

Adicionalmente, ainda foi avaliada a possível interferência dos excipientes comumente utilizados na formulação dos comprimidos, conforme descrito no item 4.2.2, cujo resultado desse ensaio não indicou qualquer interferência entre o *pool* de excipientes e o desempenho do método analítico. Apesar de alguns comprimidos apresentarem uma variação na coloração, sugerindo desse modo a utilização de diferentes tipos de

pigmentos corantes na composição, isso também em nada interferiu na análise cromatográfica utilizando o método analítico proposto e descrito no item 4.2.1.2.

Para a composição do *pool* (celulose microcristalina 48%, lactose 48% e estearato de magnésio 4%), cabe ressaltar que os excipientes e suas percentagens foram determinados levando-se em consideração conceitos de farmacotécnica para diluição e compressão, a fim de permitir a produção dos comprimidos por compressão direta da mistura, que se justifica pelo fato do *ecstasy* ser confeccionado de maneira clandestina, além da disponibilidade de aquisição no mercado e custo financeiro compatível.

O ensaio de recuperação tornou-se completamente desnecessário, uma vez que o método proposto não utiliza em nenhuma etapa a extração com solvente. Além disso, o ensaio de exatidão tornou-se impraticável, uma vez que não há amostra certificada de *ecstasy* no mercado para poder ser usada como padrão de comparação. Vale ainda ressaltar que a INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION (ICH) (1994) e ICH (1996) reconhecem que não há necessidade de se avaliar todos os parâmetros do desempenho analítico.

Tanto a determinação do limite de detecção (LOD) como a do limite de quantificação (LOQ) foram realizadas pelo método empírico, que consistiu em analisar uma série de alíquotas (5mg) do comprimido de *ecstasy* (P1), já triturado e homogeneizado, diluídas com quantidades crescentes do *pool* de excipientes referido no item 4.2.2. Esse método foi

escolhido para evitar o consumo excessivo da solução-padrão de MDMA, reduzindo consideravelmente o custo financeiro, além de tornar esses ensaios mais próximos da realidade encontrada em uma amostra legítima.

O LOD foi a menor concentração de MDMA obtida que apresentou um CV que não excedeu 20% em seis replicatas, enquanto do LOQ foi a menor concentração de MDMA obtida que apresentou um CV que não excedeu 10% em seis replicatas.

Com relação ao limite de quantificação (LOQ), considerando o valor do CV igual ou menor que 10% como confiável, o valor encontrado foi obtido a partir da diluição do comprimido (P1) com *pool* de excipientes na proporção de 1:10, resultando em uma concentração de 3% de MDMA (3mg de MDMA/100mg de comprimido).

As capacidades de detecção e quantificação do método analítico proposto poderiam ser ainda otimizadas, caso fossem alteradas algumas das condições padronizadas, como por exemplo: a massa da alíquota da amostra (5mg), o volume injetado no GC/NPD (1 μ L), a razão de divisão do injetor (1/40) e a atenuação dos sinais do integrador (0). Porém, com o aumento da massa da alíquota ou do volume injetado ou ainda com a diminuição da razão de divisão do injetor, a coluna capilar de separação (HP-Ultra 2) teria certamente sua vida útil reduzida. Por outro lado, com a diminuição da atenuação dos sinais do integrador, poderiam ser detectados no cromatograma picos sem interesse com relação ao objetivo do trabalho.

Levando-se em consideração o exposto acima e ainda pelo fato dos

limites de detecção (1,5% de MDMA) e de quantificação (3% de MDMA) apresentarem-se bastante adequados frente ao objetivo do trabalho, uma vez que o comprimido (P1) e a cápsula (P2) apresentaram concentração de MDMA respectivamente de 32,4 e 79,7%, quando analisados pelo método proposto e validado pelo presente trabalho, as condições analíticas originais padronizadas foram mantidas.

O intervalo dinâmico da linearidade do método foi determinado através da construção de curva de calibração, na qual foi verificada a proporcionalidade entre seis diferentes concentrações do padrão de MDMA e a leitura das respectivas áreas relativas dos picos nos cromatogramas, tendo sido cada ponto ensaiado em triplicata.

A curva de linearidade foi construída com concentração de MDMA variando na faixa entre 3 a 100%, onde o primeiro ponto de concentração (3% de MDMA) refere-se ao fato de se tratar do próprio limite de quantificação (LOQ) do método nas condições padronizadas, enquanto o último ponto de concentração (100% de MDMA) refere-se à possibilidade de se analisar uma cápsula de *ecstasy* onde o conteúdo seja a MDMA pura. A equação da reta obtida ($y = 0,126x - 0,3996$) e o respectivo coeficiente de correlação linear ($R^2 = 0,9961$) podem ser vistos na Figura 8.

O resultado do estudo da linearidade do método analítico em questão demonstrou uma adequada correlação linear ($R^2 = 0,9961$) entre as diferentes concentrações de MDMA e suas respectivas áreas relativas, que

segundo Martins & Rudd (1990) deve se apresentar na faixa compreendida entre 0,9 e 1,0.

Com relação ao padrão interno (P.I.) utilizado no método, a difenilamina, foi realizada a sua diluição de 100 μ g/mL para 10 μ g/mL durante os ensaios de linearidade, com a finalidade de manter a proporcionalidade da concentração do P.I. com a padronização do método analítico. Dessa forma, a partir do volume de 50 μ L do P.I. pipetado tanto no método analítico como no estudo da linearidade e considerando as respectivas diluições com metanol, em ambas a concentração final do P.I. é igual a 5 μ g/mL.

A determinação da precisão intra e interensaio do método foi definida através do CV dos resultados obtidos nas análises, realizadas em seis replicatas por três dias consecutivos, do comprimido (P1) e da cápsula (P2), respectivamente com 32,4 e 79,7% de MDMA.

Para que um método analítico seja considerado como preciso o seu CV tanto intra como interensaio deve ser menor que 10%, sendo esse valor admitido como limite de aceitabilidade (MARTINS & RUDD, 1990).

Os resultados dos estudos de precisão intra e interensaio foram respectivamente de 5,4 e 0,8% para o comprimido (P1) e de 4,0 e 2,2% para a cápsula (P2), conforme pode ser visto na Tabela 4. Esses valores, por estarem contidos no intervalo de aceitabilidade, permitem que o método proposto seja considerado preciso.

A alíquota padronizada e utilizada no método (5mg) demonstrou ser representativa da amostra total (comprimido e/ou cápsula), triturada e

homogeneizada em almofariz, uma vez que os ensaios de precisão realizados tanto com o comprimido (P1) como com a cápsula (P2) apresentaram baixos coeficientes de variação ($CV < 6\%$).

Com a proposta de se identificar uma possível interferência de outras substâncias com as visadas pelo método em questão, foi previamente realizada uma verificação na literatura específica (PFLEGER, MAURER & WEBER, 1992) no índice de retenção de fármacos.

A especificidade do método analítico padronizado com coluna HP-Ultra 2 foi verificada para a MDMA, substâncias análogas (MDEA, MDA, metanfetamina e anfetamina) e adulterantes (efedrina, pseudoefedrina, norefedrina e cafeína), demonstrando uma adequada separação cromatográfica entre todas essas substâncias avaliadas e o padrão interno (difenilamina), conforme descrito na Tabela 5.

O método analítico cromatográfico proposto e validado, assim como qualquer outro método cromatográfico, depende diretamente do padrão de referência para fornecer resultados exatos. Dessa forma, nota-se que a pureza do padrão de referência utilizado é de fundamental importância.

Segundo o próprio FDA (*Food and Drug Administration*), existem duas categorias para um padrão de referência: o compendial e o não compendial. O padrão compendial é obtido de fonte fidedigna, como por exemplo, a Farmacopéia Americana, e já com garantia de identidade. Por sua vez, o padrão não compendial, apesar do elevado teor de pureza, necessita de posterior caracterização para garantir sua identidade.

Convém destacar que na realização do presente trabalho para a validação do método analítico cromatográfico, o padrão de referência utilizado para cada substância pesquisada, conforme detalhado no item 4.1.2, enquadra-se na categoria compendial.

Tem sido verificado que não somente a composição qualitativa do *ecstasy* tem apresentado variações, mas também a composição quantitativa em relação à concentração de MDMA. Segundo Sherlock *et al.* (1999), a quantidade de MDMA em comprimidos analisados chegou a variar até 70 vezes. A quantidade média de MDMA contida em comprimidos de *ecstasy* apreendidos pela polícia do Reino Unido variou de 102mg em 1991 para 73mg em 2001 (COLE & SUMNALL, 2003a).

Em estudo realizado por Cole *et al.* (2002), comprimidos com o logotipo *Mitsubishi* apresentaram uma quantidade de MDMA variando entre 40 e 109mg por e alguns também continham MDEA. De acordo com Cole & Sumnall (2003b), comprimidos com o logotipo *White Dove* apresentaram quantidades de MDMA variando entre 19 e 140mg e de MDEA variando entre 94 e 125mg. Até mesmo a cetamina foi identificada e apresentou uma variação de concentração entre 185 e 197mg por comprimido.

No presente trabalho, os resultados obtidos na quantificação da MDMA e identificação das substâncias análogas e adulterantes convergem com os dados relatados na literatura consultada, uma vez que a concentração total de MDMA nas amostras variou entre 30,9 e 92,7mg, com uma média aritmética de 63mg. Ainda nesse sentido, houve também a identificação de MDEA, metanfetamina, anfetamina e cafeína.

Curiosamente, alguns comprimidos de *ecstasy* que apresentavam o mesmo logotipo sulcado, porém oriundos de diferentes apreensões, resultaram em diferenças consideráveis na quantidade da MDMA (Tabela 6).

A análise desses resultados permite afirmar que pode ter ocorrido uma homogeneização pouco eficiente da substância ativa ou que não existiu um rigor tão grande com relação a diferentes lotes de produção, ou ainda que, embora apresentem o mesmo logotipo, tais comprimidos realmente não são originários do mesmo fabricante, caracterizando a nítida falsificação de uma marca (logotipo) já conhecida no mercado das drogas.

Toda essa variabilidade encontrada em amostras de *ecstasy* pode levar a implicações bastante sérias e danosas. Uma vez que os seus usuários podem estar expostos a diversas doses e/ou diversas associações com outros agentes psicoativos. Considerando ainda que usuários de *ecstasy* podem também ser consumidores de outras drogas como maconha e cocaína, além de álcool e substâncias alucinogênicas (BAPTISTA *et al.*, 2002), o risco a intoxicações se torna ainda muito mais elevado.

Frente ao exposto, torna-se de suma importância a identificação dos componentes psicoativos do *ecstasy* através de análises toxicológicas sistemáticas, com a finalidade de esclarecer casos de intoxicação e abuso da droga. Dessa forma, pode-se oferecer informações adicionais tanto para profissionais da área da saúde (emergencial e de tratamento) como para profissionais da área forense.

7 CONCLUSÕES

- O método analítico cromatográfico (GC/NPD) padronizado e validado para determinação de MDMA em amostras de *ecstasy* demonstrou ser simples, prático, rápido e eficaz, podendo ser aplicado na rotina diária de um laboratório de toxicologia.
- A nítida separação cromatográfica permitiu além da determinação da MDMA, também a identificação de substâncias análogas (MDEA, MDA, metanfetamina e anfetamina) e adulterantes (efedrina, pseudoefedrina, norefedrina e cafeína).
- Nas 25 amostras, apreendidas em São Paulo (SP) e identificadas como *ecstasy*, analisadas pelo método padronizado e validado, a maioria (88%) apresentou MDMA em sua composição com uma variação na concentração total entre 30,9 e 92,7mg.

8 REFERÊNCIAS

ALLEYNE, B.C.; STUART, P.; COPEL, R. Alcohol and other drug use in occupational fatalities. **J. Occup. Med.**, Chicago, v.33, n.4, p.496-500, 1991.

ALMEIDA, S.P.; SILVA, M.T.A. Histórico, efeitos e mecanismo de ação do êxtase (3,4-metilenodioximetanfetamina): revisão da literatura. **Rev. Panam. Salud Publica**, Washington, v.8, n.6, p.393-401, 2000.

ALMEIDA, S.P.; SILVA, M.T.A. Ecstasy (MDMA): Effects and patterns of use reported by users in São Paulo. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, São Paulo, v.25, n.1, p.11-17, 2003.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders**. 4.ed. Washington: American Psychiatric Press, 1995. p.175-272.

BAKER, L.E.; TAYLOR, M.M. Assessment of the MDA and MDMA optical isomers in a stimulant-hallucinogen discrimination. **Pharmacol. Biochem. Behav.**, Phoenix, v.57, p.737-749, 1997.

BAPTISTA, M.C.; NOTO, A.R.; NAPPO, S.; CARLINI, E.A. O uso de êxtase (MDMA) na cidade de São Paulo e imediações: um estudo etnográfico. **J. Bras. Psiquiatr.**, Rio de Janeiro, v.51, n.2, p.81-89, 2002.

As referências bibliográficas estão de acordo com a norma NBR6023/2000 preconizada pela Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT), e as abreviaturas dos títulos dos periódicos seguem o Chemical Abstracts Service Source Index (CASSI) 2002.

- BROWN, C.; OSTERLOH, J. Multiple severe complications from recreational ingestion of MDMA ("Ecstasy"). **JAMA, J. Am. Med. Assoc.**, Chicago, v.258, p.780-781, 1987.
- BUFFUM, J.; MOSER, C. MDMA and human sexual function. **J. Psychoact. Drugs**, San Francisco, v.18, p.355-359, 1986.
- CALAFAT, A.; STOCCO, P.; MENDES, F.; SIMON, J.; VAN WIJNGAART, G.; SUREDA, M.P.; PALMER, A.; MAALSTÉ, N.; ZAVATTI, P. **Characteristics and social representation of ecstasy in Europe**. Valencia: IREFREA/European Commission, 1998. 252p.
- CAMÍ, J.; FARRÉ, M. Éxtasis, la droga de la ruta del bakalao. **Med. Clin.**, Barcelona, v.106, p.711-716, 1996.
- CAVERSAN, L. Ecstasy: aumento de consumo provoca alerta global. **Folha de São Paulo**, São Paulo, 17 mar. 2002. Caderno Cotidiano, p.C1.
- CHASIN, A.A.M.; CHASIN, M.; SALVADORI, M.C. Validação de métodos cromatográficos em análises toxicológicas. **Rev. Farm. Bioquím. Univ. São Paulo**, São Paulo, v.30, n.2, p.49-53, 1994.
- COHEN, R.S. Subjective reports on the effects of the MDMA ("ecstasy") experience in humans. **Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry**, Oxford, v.19, p.1137-1145, 1995.
- COLE, J.C.; BAILEY, M.; SUMNALL, H.R.; WAGSTAFF, G.F.; KING, L.A. The content of ecstasy tablets: implications for study of their long-term effects. **Addiction**, Abingdon, v.97, p.1531-1536, 2002.
- COLE, J.C.; SUMNALL, H.R. Altered states: the clinical effects of ecstasy. **Pharmacol. Ther.**, Oxford, v.98, p.35-58, 2003a.

COLE, J.C.; SUMNALL, H.R. The pre-clinical behavioural pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA). **Neurosci. Biobehav. Rev.**, New York, v.27, p.199-217, 2003b.

COX, D.E.; WILLIAMS, K.R. "Adam or Eve"? – a toxicological conundrum. **Forensic Sci. Int.**, Lausanne, v.77, p.101-108, 1996.

CREIGHTON, F.J.; BLACK, D.L.; HYDE, C.E. Ecstasy psychosis and flashbacks. **Br. J. Psychiatry**, London, v.159, p.713-715, 1991.

DE LA FUENTE, L.; RODRÍGUEZ, M.A.; ORTA, J.V.; SÁNCHEZ, J.; BARRIO, G. Epidemiología del consumo de drogas de diseño en España. **Med. Clin.** Barcelona, v.108, p.54-61, 1997.

DOWLING, G.; McDONOUGH, E.; BOST, R. "Eve and ecstasy": a report of five deaths associated with the use of MDEA and MDMA. **JAMA, J. Am. Med. Assoc.**, Chicago, n.257, p.1615-1617, 1987.

DOWNING, J. The psychological and physiological effects of MDMA on normal volunteers. **J. Psychoact. Drugs**, San Francisco, v.18, p.335-340, 1986.

ELK, C. MDMA (Ecstasy): useful information for health professionals involved in drug education programs. **J. Drug Educ.**, Farmingdale, v.26, n.4, p.349-356, 1996.

ENSSLIN, H.K.; KOVAR, K.A.; MAURER, H.H. Toxicological detection of the designer drug 3,4-methylenedioxyethylamphetamine (MDE, "Eve") and its metabolites in urine by gas chromatography-mass spectrometry and fluorescence polarization immunoassay. **J. Chromatogr., B: Anal. Technol. Biomed. Life Sci.**, Amsterdam, v.683, p.189-197, 1996.

- FERIGOLO, M.; MEDEIROS, F.B.; BARROS, H.M.T. Extase: revisão farmacológica. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v.32, n.5, p.487-495, 1998.
- GAMELLA-MORA, J.F.; ÁLVAREZ-ROLDÁN, A. **Läs rutas Del éxtasis**: drogas de síntesis y nuevas culturas juveniles. Barcelona: Ariel, 1999. 320p.
- GIMENO, P.; BESACIER, F.; CHAUDRON-THOZET, H. Optimization of extraction parameter for the chemical profiling of 3,4-methylenedioxy-methamphetamine (MDMA) tablets. **Forensic Sci. Int.**, Lausanne, v.132, p.182-194, 2003.
- GIROUD, C.; AUGSBURGER, M.; SADEGHIPOUR, F.; VARESIO, E.; VEUTHEY, J.L.; RIVIER, L. Ecstasy: la situation en Suisse romande. **Praxis**, Berna, v.86, p.510-523, 1997.
- GOLDBERGER, B.A.; CONE, E.J. Confirmatory tests for drugs in the workplace by gas chromatography-mass spectrometry. **J. Chromatogr., A**, Amsterdam, v.674, p.73-80, 1994.
- GREEN, A.R.; CROSS, A.J.; GOODWIN, G.M. Review of the pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA or "Ecstasy"). **Psychopharmacology**, Berlin, v.119, p.247-260, 1995.
- GREEN, A.R.; MECHAN, A.O.; ELLIOT, J.M.; O'SHEA, E.; COLADO, M.I. The pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxy-methamphetamine (MDMA, "Ecstasy"). **Pharmacol. Rev.**, Baltimore, v.55, n.3, p.463-508, 2003.

- GREER, G.; STRASSMAN, R. Information on ecstasy. **Am. J. Psychiatr.**, Washington, v.142, p.1391, 1985.
- GREER, G.; TOLBERT, R. Subjective reports of the effects of MDMA in a clinical setting. **J. Psychoact. Drugs**, San Francisco, v.18, p.318-327, 1986.
- GRISPOON, L.; BAKALAR, J. Can drugs be used to enhance the psychotherapeutic process? **Am. J. Psychother.**, Lancaster, v.40, p.393-404, 1986.
- GROB, C.S.; POLAND, R.E.; CHANG, L.; ERNST, T. Psychobiologic effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine in humans: methodological considerations and preliminary observations. **Behav. Brain Res.**, Amsterdam, v.73, p.103-107, 1996.
- HEMLIN, H-J.; BRACHER, K.; BOURQUIN, D.; VONLANTHEN, D.; BRENNEISEN, R. Analysis of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) and its metabolites in plasma and urine by HPLC-DAC and GC-MS. **J. Anal. Toxicol.**, Niles, v.20, p.432-440, 1996.
- HENRY, J. Ecstasy and the dance of death. **Br. Med. J.**, London, v.305, p.5-6, 1992.
- HENRY, J.; JEFFREYS, K.; DAWLING, S. Toxicity and deaths from 3,4-methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy"). **Lancet**, London, v.340, p.384-387, 1992.
- INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION (1994) Q2A. **Text on validation of analytical procedures**. Disponível em: <http://www.ich.org>. Acesso em: 06 nov. 2002.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION (1996) Q2B.

Validation of analytical procedures: methodology. Disponível em: <http://www.ich.org>. Acesso em: 06 nov. 2002.

KALANT, H. The pharmacology and toxicology of “ecstasy” (MDMA) and related drugs. **Can. Med. Assoc. J.**, Ottawa, v.165, n.7, p.917-928, 2001.

KUNSMAN, G.W.; LEVINE, B.; KUHLMAN, J.J.; JONES, R.L.; HUGHES, R.O.; FUJIYAMA, C.I.; SMITH, M.L. MDA – MDMA concentration in urine specimens. **J. Anal. Toxicol.**, Niles, v.20, p.517-521, 1996.

LARANJEIRA, R.; DUNN, J.; RASSI, R.; FERNANDES, M. “Éxtase” (3,4-metilenodioximetanfetamina, MDMA): uma droga velha e um problema novo? **Rev. ABP-APAL**, São Paulo, v.18, n.3, p.77-81, 1996.

LORENZO-FERNANÁNDEZ, P.; BOBES-GARCÍA, J.; COLADO-MEGÍA, M.I. Drogas de diseño (I): MDMA (éxtasis). In: LORENZO, P; LADERO, J.M.; LEZA, J.C.; LIZASOAIN, I. **Drogodependencias**: farmacología, patología, psicología e legislación. Madrid: Medica Panamericana, 1998. 157-170.

MANSUR, J.; CARLINI, E.A. **Drogas**: subsídios para uma discussão. São Paulo: Brasiliense, 1989. 116p.

MARTINS, S.M.; RUDD, D.R. The importance of proper validation of the analytical methods employed in the quality control of pharmaceuticals. **Acta Pharm. Jugosl.**, Zagreb, v.40, p.7-19, 1990.

MAS, M.; FARRÉ, M.; DE LA TORRE, R.; ROSET, P.N.; ORTUÑO, J.; SEGURA, J.; CAMÍ, J. Cardiovascular and neuroendocrine effects and pharmacokinetics of MDMA in humans. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, Baltimore, v.290, p.136-145, 1999.

- MAURER, H.H. On the metabolism and the toxicological analysis of methylenedioxyphenylalkylamine designer drugs by gas chromatography-mass spectrometry. **Ther. Drug Monit.**, New York, v.18, p.465-470, 1996.
- McCANN, U.D.; RICAURTE, G.A. Lasting neuropsychiatric sequelae of methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy") in recreational users. **J. Clin. Psychopharmacol.**, Baltimore, v.11, p.302-305, 1991.
- McCANN, U.D.; RICAURTE, G.A. MDMA ("Ecstasy") and panic disorder: induction by a single dose. **Biol. Psychiatry**, New York, n.32, p.950-953, 1992.
- McCANN, U.D.; SLATE, S.O.; RICAURTE, G.A. Adverse reaction with 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA), "Ecstasy". **Drug Saf.**, Auckland, v.15, n.2, p.107-115, 1996.
- McGUIRE, P.; COPE, H.; FAHY, T. Diversity of psychopathology associated with use of 3,4-methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy"). **Br. J. Psychiatry**, London, v.165, p.391-395, 1994.
- McGUIRE, P.; FAHY, T. Chronic paranoid psychosis after misuse of MDMA ("ecstasy"). **Br. Med. J.**, London, v.302, p.697, 1991.
- McKENNA, D.J.; PEROUTKA, S.J. Neurochemistry and neurotoxicity of 3,4-methylenedioxymethamphetamine MDMA, "ecstasy"). **J. Neurochem.**, London, v.54, n.1, p.14-22, 1990.
- MUNIESA, H.; ROYO, P. Hepatitis aguda tras consumo de éxtasis. **Rev. Esp. Enferm. Dig.**, Madrid, v.87, p.681-683, 1995.

- NICHOLS, D.E. Differences between the mechanism of action of MDMA, MBDB and classic hallucinogens. Identification of a new therapeutic class: entactogens. **J. Psychoact. Drugs**, San Francisco, v.18, p.305-313, 1986.
- PALHOL, F.; BOYER, S.; NAULET, N.; CHABRILLAT, M. Impurity profiling of seized MDMA tablets by capillary gas chromatography. **Anal. Bioanal. Chem.**, Heidelberg, v.374, p.274-281, 2002.
- PEROUTKA, S. Incidence of recreational use of 3,4-methylenedimethoxy-methamphetamine (MDMA, "Ecstasy") on an undergraduate campus. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v.317, p.1542-1543, 1987.
- PEROUTKA, S.J.; NEWMAN, H.; HARRIS, H. Subjective effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine in recreational users. **Neuropsychopharmacology**, New York, v.1, p.273-277, 1988.
- PFLEGER, K.; MAURER, H.H.; WEBER, A. **Mass spectral and GC data of drugs, poisons, pesticides, pollutants and their metabolites**. 2.ed. New York: VCR, 1992. 1266p.
- PIETTE, V.; PARMENTIER, F. Analysis of illicit amphetamine seizures by capillary zone electrophoresis. **J. Chromatogr., A**, Amsterdam, v.979, p.345-352, 2002.
- PUJADAS, M.; PICHINI, S.; POUDEVIDA, S.; MENOYO, E.; PIERGIORGIO, Z.; FARRÉ, M.; DE LA TORRE, R. Development and validation of a gas chromatography-mass spectrometry assay for hair analysis of amphetamine, methamphetamine and methylenedioxy derivatives. **J. Chromatogr., B**, Amsterdam, v.798, p.249-255, 2003.

- RANDALL, T. Ecstasy: fueled "rave" parties become dances of death for english youths. **JAMA, J. Am. Med. Assoc.**, Chicago, v.268, p.1505-1506, 1992.
- SADEGHIPOUR, F.; VEUTHEY, J.L. Sensitive and seletive determination of methylenedioxyated amphetamines by high-performance liquid chromatography with fluorimetric detection. **J. Chromatogr., A**, Amsterdam, v.787, p.137-143, 1997.
- SAUNDERS, N. **Ecstasy e a cultura dance**. São Paulo: Publisher Brazil, 1996. 298p.
- SHARPER, A.G. Walking on the moon. **Lancet**, London, v.347, p.207-208, 1996.
- SHERLOCK, K.; WOLFF, K.; HAY, A.W.; CONNER, M. Analysis of illicit ecstasy tablets: implications for clinical manegement in the accident and emergency department. **J. Accid. Emerg. Med.**, London, v.16, n.3, p.194-197, 1999.
- SHULGIN, A.T.; SARGENT, T.; NARANJO, C. The chemistry and psychopharmacology of nutmeg and several related phenylisopropylamines. In: EFRON, D., ed. **Ethnological search for psychoactive drugs**. Washington: US Goverment Printing Office, 1967. p.202-214.
- SIEGEL, R.K. MDMA nonmedical use and intoxication. **J. Psychoact. Drugs**, San Francisco, v.18, p.349-354, 1986.
- SILVA, A. Polícia fecha laboratório de ecstasy em São Paulo. **Folha de São Paulo**, São Paulo, 9 ago. 2000. Caderno Cotidiano, p.C1.

SILVA, O.; YONAMINE, M.; REINHARDT, V.E. Identificação de 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) e compostos relacionados por cromatografia em fase gasosa e espectrometria de massa em comprimidos de ecstasy apreendidos em São Paulo. **Rev. Farm. Bioquím. Univ. São Paulo**, São Paulo, v.34, n.1, p.33-37, 1998.

SIMANTOV, R. Multiple molecular and neuropharmacological effects of MDMA (Ecstasy). **Life Sci.**, Oxford, v.74, p.803-814, 2004.

SOLOWIJ, N.; HALL, W.; LEE, N. Recreational MDMA use in Sidney: a profile of "ecstasy" users and their experiences with the drug. **Br. J. Addict.**, Edinburgh, v.87, p.1161-1172, 1992.

SONDERMANN, N.; KOVAR, K.A. Screening experimentes of ecstasy street samples using near infrared spectroscopy. **Forensic Sci. Int.**, Lausanne, v.106, p.147-156, 1999.

STAUT, A. Explode o consumo de ecstasy em São Paulo. **Jornal da Tarde**, São Paulo, 7 jan. 2001. Caderno Geral, p.12A.

STEELE, T.D.; McCANN, U.D.; RICAURTE, G.A. 3,4-methylenedioxy-methamphetamine (MDMA, "Ecstasy"): pharmacology and toxicology in animals and humans. **Addiction**, Abingdon, v.89, p.539-551, 1994.

TACKE, U.; EBERT, M.H. Hallucinogens. In: CIRAULO, D.A.; SHADER, R.I. **Clinical manual of chemical dependence**. Washington: American Psychiatric Press, 1991. p.259-278.

UNITED NATIONS OFFICE FOR DRUG CONTROL AND CRIME PREVENTION. **World Drug Report 2000**. New York: United Nations, 2000. 173p.

VEREBEY, K.; ALRAZI, J.; JAFRE, J.H. The complications of “ecstasy” (MDMA). **JAMA, J. Am. Med. Assoc.**, Chicago, v.259, p.1649-1650, 1988.

WHITAKER-AZMITIA, P.; ARONSO, T. “Ecstasy” (MDMA) Induced panic. **Am. J. Psychiatry**, Washington, v.146, p.119, 1989.

WOLFF, K.; HAY, A.; SHERLOCK, K.; CONNER, M. Contents of “ecstasy”. **Lancet**, London, v.346, p.1100-1101, 1995.

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