UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós-Graduação em
Toxicologia e Análises Toxicológicas

**Análises físicas e químicas de comprimidos de
ecstasy apreendidos no município de São Paulo**

Silvio Fernandes Lapachinske

Tese para obtenção do grau de
DOUTOR

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

São Paulo
2009

Ficha Catalográfica

Elaborada pela Divisão de Biblioteca e
Documentação do Conjunto das Químicas da USP.

L299a Lapachinske, Silvio Fernandes
Análises físicas e químicas de comprimidos de *ecstasy*
apreendidos no município de São Paulo / Silvio Fernandes
Lapachinske. -- São Paulo, 2009.
147p.

Tese (doutorado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas
da Universidade de São Paulo. Departamento de Análises Clínicas
e Toxicológicas.

Orientador: Moreau, Regina Lúcia de Moraes

1. Toxicologia forense 2. Droga de abuso : Medicina
3. Análise térmica : Química 4. Raio X : Difração : Cristalografia
I. T. II. Moreau, Regina Lúcia de Moraes, orientador.

615.9 CDD

Silvio Fernandes Lapachinske

**Análises físicas e químicas de comprimidos de
ecstasy apreendidos no município de São Paulo**

Comissão Julgadora
da
Tese para obtenção do grau de Doutor

Prof^a. Dr^a. Regina Lúcia de Moraes Moreau
Orientadora/Presidente

Prof. Dr. Jivaldo do Rosário Matos
1^o. examinador

Prof. Dr. Pio Colepicolo Neto
2^o. examinador

Prof. Dr. Flavio Machado de Souza Carvalho
3^o. examinador

Prof. Dr. José Luiz da Costa
4^o. examinador

São Paulo, 04 de junho de 2009.

Universidade de São Paulo

Janus

RELATÓRIO DE DEFESA

Aluno: 9141 - 2018195 - 2 / Página 1 de 1

Relatório de defesa pública de Tese do(a) Senhor(a) Silvio Fernandes Lapachinske no Programa: Toxicologia e Análises Toxicológicas, do(a) Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

Aos 04 dias do mês de junho de 2009, no(a) Auditório - Bloco 13A realizou-se a Defesa da Tese do(a) Senhor(a) Silvio Fernandes Lapachinske, apresentada para a obtenção do título de Doutor intitulada:

"Análises físicas e químicas de comprimidos de *ecstasy* apreendidos no município de São Paulo"

Após declarada aberta a sessão, o(a) Sr(a) Presidente passa a palavra ao candidato para exposição e a seguir aos examinadores para as devidas arguições que se desenvolvem nos termos regimentais. Em seguida, a Comissão Julgadora proclama o resultado:

Nome dos Participantes da Banca	Função	Sigla da CPG	Resultado
Regina Lucia de Moraes Moreau	Presidente	FCF - USP	aprovado
Jivaldo do Rosario Matos	Titular	IQ - USP	aprovado
Pio Colepicolo Neto	Titular	IQ - USP	aprovado
Flavio Machado de Souza Carvalho	Titular	Docente Externo	aprovado
José Luiz da Costa	Suplente	Externo	aprovado.

Resultado Final:

Parecer da Comissão Julgadora *

Eu, Maria Roseli Ramos , lavrei a presente ata, que assino juntamente com os(as) Senhores(as). São Paulo, aos 04 dias do mês de junho de 2009.

Jivaldo do Rosario Matos
Flavio Machado de Souza Carvalho
Regina Lucia de Moraes Moreau
Presidente da comissão julgadora
Pio Colepicolo Neto
José Luiz da Costa

* Obs: Se o candidato for reprovado por algum dos membros, o preenchimento do parecer é obrigatório.

O título foi homologado pela Comissão de Pós-Graduação em 05/06/2009 e, portanto, o(a) aluno(a) faz jus ao título de Doutor em Toxicologia e Análises Toxicológicas obtido no Programa Toxicologia e Análises Toxicológicas.

Presidente da Comissão de Pós-Graduação

AGRADECIMENTOS

Uma tese de doutorado é um trabalho acadêmico, que pela natureza da originalidade exigida é, em sua essência, individual. No transcorrer de sua elaboração, no entanto, são recebidas múltiplas colaborações preciosas, de fundamental importância e de caráter o mais diverso possível, sem as quais a sua conclusão estaria profundamente prejudicada. Razão essa, pela qual quero externar os meus mais sinceros agradecimentos:

À Professora doutora **Sandra Helena Poliselli Farsky**, por ter iniciado a minha orientação no Programa de Pós-Graduação a título de Doutorado, colaborando de forma inestimável para o decisivo início de todo o trabalho, além de incentivar, de maneira exemplar, a dedicação ao ensino e à pesquisa científica.

À Professora doutora **Regina Lúcia de Moraes Moreau**, por toda essencial orientação, dedicação e confiança em mim depositada, além dos preciosos ensinamentos e de sua sincera e inestimável amizade, incentivos esses que contribuíram, sobremaneira, com o meu aprimoramento profissional, abalizaram e tornaram possível a realização do presente trabalho.

Ao Egrégio **Juizado da 11ª e da 14ª Varas Criminais da Comarca de São Paulo** e ao **CEAP**, por toda a dedicação e cooperação prestada no trâmite burocrático processual, além da colaboração com a essencial autorização judicial das amostras de comprimidos de *ecstasy*.

Ao Doutor **Rubens Eduardo Barazal Teixeira**, Delegado de Polícia Divisionário da Divisão de Inteligência e Apoio Policial (DIAP) do Denarc, por toda a dedicação e cooperação prestada no trâmite burocrático policial, além da colaboração com os preciosos registros de informações.

Aos Professores doutores **Humberto Gomes Ferraz**, **Maria Teresa Araújo Silva** e **Pio Colepicolo Neto**, por todos os preciosos conselhos, comentários e abalizados fundamentos tecidos no exame de qualificação, aperfeiçoando de forma substancial o presente trabalho.

Ao Professor doutor **Humberto Gomes Ferraz** e ao doutorando **George Gualberto Gualter de Oliveira**, por toda a dedicação e cooperação prestada na realização dos ensaios de dissolução, além da colaboração com valiosas e fundamentadas sugestões.

Ao Professor doutor **Jivaldo do Rosário Matos**, do Instituto de Química da USP, por toda a dedicação e cooperação prestada na realização dos ensaios térmicos (DSC e TG), além da colaboração com valiosas e fundamentadas sugestões.

Ao Doutor **Flávio Machado de Souza Carvalho**, do Instituto de Geociências da USP, por toda a dedicação e cooperação prestada na realização dos ensaios de difratometria de raios X (DRX), além da colaboração com valiosas e fundamentadas sugestões.

Ao Engenheiro **Fábio José de Camargo Moreau**, por toda a dedicação e cooperação prestada na realização do tratamento estatístico dos dados coletados, além da colaboração com valiosas e fundamentadas sugestões.

Ao Professor doutor **Maurício Yonamine**, por todos os preciosos ensinamentos e incentivos, além da colaboração com valiosas e fundamentadas sugestões.

Às Bibliotecárias do Conjunto das Químicas **Adriana de Almeida Barreiros** e **Leila Aparecida Bonadio**, por toda a dedicação, competência, paciência e atenção dispensada na meticulosa normalização das referências bibliográficas.

Aos Secretários da Pós-Graduação **Jorge de Lima**, **Elaine Midori Ychico** e **equipe**, por todo o serviço burocrático realizado com excelência e pelos esclarecimentos prestados sempre de maneira eficiente e atenciosa.

A todos os professores e companheiros das disciplinas da Pós-Graduação, funcionários do Laboratório de Análises Toxicológicas da USP e, também, a todos aqueles que nas mais diferentes circunstâncias participaram da realização do presente trabalho, expresso minha eterna e sincera gratidão.

- Muito obrigado a todos vocês!

Afinal, dos frutos que colhi, nenhuma semente plantei sozinho...

"Habitamos um universo onde os átomos são formados no centro das estrelas, onde a cada segundo nascem mil sóis, onde a vida é lançada pela luz solar e acesa nos ares e águas dos planetas jovens, onde a matéria-prima para a evolução biológica é algumas vezes obtida de uma explosão de uma estrela na outra metade da Via-Láctea, onde algo belo como uma galáxia é formado cem bilhões de vezes, um Cosmos de quasars e quarks, flocos de neve e pirilampos, onde pode haver buracos negros, outros universos e civilizações extraterrestres cujas radiomensagens estão até este momento atingindo a Terra. Muito pálidas, pela comparação, são as pretensões das superstições e pseudociências; como é importante para nós nos dedicarmos a entendermos a ciência, este esforço caracteristicamente humano".

"Se não existir vida fora da Terra, então o universo é um grande desperdício de espaço".

"Diante da vastidão do tempo e da imensidão do espaço é uma alegria para mim compartilhar uma época e um planeta com você".

– Carl Edward Sagan –

(1934 – 1996)

SUMÁRIO

RESUMO	I
ABSTRACT	II
LISTA DE FIGURAS	III
LISTA DE TABELAS	VII
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	VIII
1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO DA LITERATURA	11
2.1 Tendências mundiais do mercado ilícito de <i>ecstasy</i>	12
2.2 Características das apreensões de comprimidos de <i>ecstasy</i> efetuadas pelo Denarc no município de São Paulo, no período compreendido entre 2000 e 2007	16
2.3 Padrão de consumo do <i>ecstasy</i>	26
2.4 Efeitos tóxicos	31
2.5 Aspectos físicos e químicos	38
2.6 Métodos de síntese	41
2.7 Calorimetria exploratória diferencial (DSC – <i>Differential Scanning Calorimetry</i>) e termogravimetria (TG)	44

2.8	Difratometria de raios X (DRX).....	47
3	OBJETIVO E PLANO DE TRABALHO	52
4	MATERIAL E MÉTODOS	55
4.1	Material	56
4.1.1	Equipamentos e acessórios.....	56
4.1.2	Soluções – padrão	58
4.1.3	Reagentes e solventes	58
4.1.4	Amostras de comprimidos de <i>ecstasy</i>	59
4.1.5	Cristais de cloridrato de MDMA	60
4.2	Métodos	64
4.2.1	Caracterização física dos comprimidos de <i>ecstasy</i>	64
4.2.2	Quantificação da MDMA e identificação das substâncias análogas e possíveis adulterantes por cromatografia em fase gasosa e detector específico de nitrogênio/fósforo (GC/NPD)	64
4.2.2.1	Construção da curva de calibração no GC/NPD	64
4.2.2.2	Procedimento analítico	66
4.2.3	Confirmação dos resultados por cromatografia em fase gasosa acoplada com espectrometria de massas (GC-MS)	68

4.2.4	Perfil de dissolução <i>in vitro</i>	69
4.2.4.1	Construção de curva de calibração no UV	69
4.2.4.2	Procedimento analítico	69
4.2.5	Desenvolvimento de método para obtenção de cristais de cloridrato de MDMA a partir de comprimidos de <i>ecstasy</i>	70
4.2.5.1	Cálculo do rendimento do método de obtenção de cristais de cloridrato de MDMA a partir de comprimidos de <i>ecstasy</i>	72
4.2.6	Análise térmica	73
4.2.6.1	Calorimetria exploratória diferencial (DSC – <i>Differential Scanning Calorimetry</i>)	74
4.2.6.2	Termogravimetria (TG)	74
4.2.7	Difratometria de raios X (DRX)	75
5	RESULTADOS	76
5.1	Caracterização física dos comprimidos de <i>ecstasy</i>	77
5.2	Quantificação da MDMA e identificação das substâncias análogas e possíveis adulterantes por cromatografia gasosa e detector específico de nitrogênio/fósforo (GC/NPD).....	77

5.3 Confirmação por cromatografia em fase gasosa acoplada com espectrometria de massas (GC-MS)	81
5.4 Perfil de dissolução <i>in vitro</i>	82
5.5 Rendimento do método de obtenção de cristais de cloridrato de MDMA a partir de comprimidos de <i>ecstasy</i>	87
5.6 Análise térmica.....	87
5.6.1 Determinação da pureza dos cristais de cloridrato de MDMA por DSC	87
5.6.2 Caracterização termoanalítica dos cristais de cloridrato de cloridrato de MDMA.....	88
5.6.3 Mistura física dos cristais de cloridrato de MDMA/lactose na proporção de 1:1	90
5.6.4 Comportamento térmico e difratométrico das amostras de comprimidos de <i>ecstasy</i>	92
6 DISCUSSÃO....	99
7 CONCLUSÕES	123
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	125
APÊNDICE.....	142

RESUMO

LAPACHINSKE, S.F. **Análises físicas e químicas de comprimidos de ecstasy apreendidos no município de São Paulo**. 2009. 147p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

Drug profiling, isto é, a caracterização de amostras de drogas apreendidas no sentido de estabelecer conexões entre apreensões realizadas em diferentes épocas e/ou locais a uma origem comum de produção clandestina, tem sido um objetivo dos órgãos governamentais responsáveis pela prevenção/repressão. Especificamente tratando-se de comprimidos de *ecstasy*, o conhecimento de suas propriedades físicas e químicas é de relevante importância para discriminar a apreensão de diferentes lotes. Nesse contexto, o presente trabalho propõe uma nova abordagem para estabelecer conexões entre apreensões de comprimidos de *ecstasy*, por meio da calorimetria exploratória diferencial (DSC), termogravimetria (TG) e difratometria de raios X (DRX). Também foi realizada a caracterização física de todos os comprimidos (logotipo, coloração, massa, diâmetro e espessura), bem como a identificação/quantificação dos constituintes ativos por cromatografia em fase gasosa acoplada à espectrometria de massas (GC-MS) e o perfil de dissolução *in vitro*. Além disso, foi desenvolvido um método empregando a extração líquido-líquido para o isolamento da 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) dos comprimidos de *ecstasy*, que posteriormente foi cristalizada para cloridrato de MDMA (MDMA.HCl). Foram analisados dezessete diferentes lotes de comprimidos de *ecstasy* de diversos logotipos e colorações apreendidos no município de São Paulo, Brasil. Apenas um lote apresentou como única substância ativa a clorofenilpiperazina (CPP). Os outros continham apenas MDMA e o conteúdo de MDMA variou de 29 a 115 mg/comprimido. Os valores de massa dos comprimidos variaram de 143 a 341 mg, a espessura de 3,2 a 5,8 mm e o diâmetro de 7,0 a 9,5 mm. A comparação das curvas obtidas, tanto por calorimetria exploratória diferencial (DSC) como pelos difratogramas de raios X (DRX), permitiu discriminar aqueles com perfis semelhantes, importante para identificar a origem de produção. O baixo grau de cristalinidade do MDMA.HCl de alguns comprimidos de *ecstasy* não impediu a caracterização por DSC e DRX. Esses resultados podem ser úteis para a aplicação no trabalho de inteligência forense.

Palavras-chave: Análises físicas e químicas. *Drug profiling*. *Ecstasy*. MDMA. Forense.

Introdução

---

1 INTRODUÇÃO

O *ecstasy* está estabelecido como uma *dance drug*, ou seja, uma droga de abuso cujo consumo está basicamente ligado ao lazer, associado a um contexto de festa *rave* e dança ao som de música eletrônica, no qual usuários buscam uma mudança para melhorar o estado emocional devido a seus efeitos conhecidos por três “Es”: Energia – Empatia – Euforia (ALMEIDA & SILVA, 2003; INFANTE, BARRIO & MARTÍN, 2003; HALL & HENRY, 2006).

Comprimidos de *ecstasy*, principal forma de apresentação dessa droga ilícita, são manufaturados em laboratórios clandestinos sob os mais variados aspectos, dimensões, cores e logotipos. A maioria dos comprimidos é constituída apenas por uma única substância ativa, a 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA). Ocasionalmente, podem ser encontradas outras substâncias ativas análogas, tais como: 3,4-metilenodioxietilanfetamina (MDEA), 3,4-metilenodioxianfetamina (MDA), metanfetamina e anfetamina. Entre os adulterantes, a cafeína e efedrinas são os mais comuns (LAPACHINSKE, YONAMINE & MOREAU, 2004; TENG *et al.*, 2006; GIRAUDON & BELLO, 2007).

A partir do ano de 1998, o município de São Paulo passou a receber as famosas *megaraves*, com um número de participantes variando de 4.000

a 20.000 pessoas. Desse modo, o *ecstasy* ganhou uma rápida popularização em nosso país, com cada vez mais visibilidade nos meios de comunicação em função de crescentes apreensões e apontando, claramente, para uma progressiva expansão do seu consumo (PALOMINO, 1999; STAUT, 2001; CARUSO, 2005; BATTISTI *et al.*, 2006).

Apesar do consumo aumentado, até os dias de hoje só se teve notícia da existência de um único laboratório clandestino produtor de *ecstasy*, que foi descoberto na região leste do município de São Paulo, em agosto de 2000, pelo Departamento de Investigações sobre Narcóticos (Denarc), órgão especializado da Polícia Civil do Estado de São Paulo. O responsável pelo laboratório era um químico espanhol e o material apreendido, segundo peritos do Instituto de Criminalística (IC), seria suficiente para fabricar cerca de 10.000 comprimidos (SILVA, 2000).

Até o ano de 2001, o número de comprimidos de *ecstasy* apreendidos nas nossas fronteiras e aeroportos pela Polícia Federal (PF) era estatisticamente desprezível, entretanto, no decorrer dos três anos seguintes houve um aumento considerável (Tabela 1). Esse número sofreu um decaimento nos anos de 2005 e 2006, neste último ainda mais pronunciado (COLVITTI, 2008). Um dos fatores responsáveis por essa queda pode ter sido o controle mais rigoroso para aquisição da PMK (piperonilmetilcetona), principal precursor de síntese da MDMA, estabelecido pela União Européia entre 2005 e 2006, que resultou em sua escassez e aumento de preço no mercado paralelo (UNODC, 2007). Como o *ecstasy* entra no Brasil proveniente de países europeus, principalmente da Bélgica, da Alemanha e

da Holanda, para ser consumido nos grandes centros urbanos como São Paulo, Rio de Janeiro, Belo Horizonte, Salvador, Recife e Fortaleza (NAÇÕES UNIDAS, 2005), fica sujeito às oscilações do mercado internacional e sofre a consequência das medidas adotadas, na Europa, de repressão e combate às drogas e do controle de seus precursores.

Tabela 1: Apreensões de comprimidos de ecstasy efetuadas pela Polícia Federal, na tentativa de entrada, no Brasil.

Ano	Comprimidos de <i>ecstasy</i> apreendidos
2001	1.909
2002	15.804
2003	70.845
2004	81.971
2005	52.044
2006	19.094
2007	209.606

Por outro lado, segundo dados da Polícia e Cia (2008) no ano de 2007, foi registrado um valor recorde de comprimidos apreendidos pela PF (Tabela 1). Tal fato pode ser decorrente de um aprimoramento dos laboratórios produtores europeus e, também, de uma maior organização e sofisticação do tráfico internacional (UNODC, 2007, 2008).

A demanda por MDMA, metanfetaminas e outros estimulantes sintéticos, tem aumentado não apenas nos países industrializados, mas

também em alguns países em desenvolvimento. Esses estimulantes podem ser facilmente produzidos, porque a sua produção não depende de safras agrícolas, como ocorre com as drogas produzidas a partir de cápsulas de papoula (ópio) ou de folhas de coca (cocaína). Esse fato atrai desde pequenos produtores até importantes cartéis internacionais. Além disso, as drogas sintéticas permitem que todo o processo (da produção à distribuição e, até mesmo, à comercialização nas ruas) seja controlado por uma única organização criminosa, auferindo assim, lucros mais altos. Dentre todas as drogas sintéticas, o *ecstasy* é a que mais preocupa as autoridades brasileiras (NAÇÕES UNIDAS, 2005).

Em razão do *ecstasy* ser comercializado principalmente na forma de comprimidos, seu processo de produção é realizado de maneira distinta quando comparado com outras drogas de abuso tradicionais, como a heroína e a cocaína, que são comercializadas simplesmente em pós. A manufatura clandestina dos comprimidos de *ecstasy* pode ser dividida em três etapas: (1º) síntese da substância ativa; (2º) adição dos excipientes (e eventualmente adulterantes); (3º) compressão da mistura final. Cada uma dessas etapas pode, naturalmente, ser realizada em diferentes locais e por diferentes fabricantes, cada qual com suas próprias técnicas de manufatura, resultando em um conjunto de propriedades físicas e químicas peculiares para cada lote de produção desses comprimidos (BAER & MARGOT, 2007; WEYERMANN *et al.*, 2008).

Devido, particularmente, ao processo de síntese da substância ativa, esses comprimidos, geralmente, contêm impurezas. Ou seja, a via utilizada

para a síntese da MDMA, reagentes empregados, qualidades de precursores, equipamentos disponíveis no laboratório, condições de operação, catálise, cristalização, purificação, além do manuseio e estocagem, afetam drasticamente o perfil físico e químico do produto sintetizado. Esses procedimentos de síntese, além da mistura dos excipientes, são realizados de maneira clandestina e ilegal, logo não estão sujeitos a um controle de qualidade e contribuem para uma alta variabilidade no produto final. Também não é raro que diferentes lotes de síntese da substância ativa possam ser misturados antes do processo de compressão da mistura final (BAER & MARGOT, 2007; WEYERMANN *et al.*, 2008).

A mistura final é prensada em uma máquina de compressão utilizando punções intercambiáveis dotados de um logotipo, com a finalidade de imprimir uma identificação na superfície dos comprimidos e registrar a sua marca. O diâmetro é definido pelo bloco matriz da máquina e, em regra, é um parâmetro fixo, enquanto que a massa e a espessura dependem da quantidade de pó utilizada por comprimido e da pressão aplicada nos punções (WEYERMANN *et al.*, 2008).

No entanto, após a mistura final ser prensada, a formulação dos comprimidos oriundos desse lote de produção não pode mais ser alterada e conserva suas características físicas e químicas durante todos os estágios do tráfico até ser consumido pelo usuário ou apreendido pela polícia. Assim sendo, pode-se inferir que um comprimido apresenta a mesma composição da mistura final, antes de ser prensada. Esse fato é importante, pois o conhecimento das propriedades físicas e químicas do *ecstasy*, na forma de

apresentação em comprimidos, é de relevante importância para a caracterização dessa droga ilícita (BAER & MARGOT, 2007; WEYERMANN *et al.*, 2008).

Frente ao exposto, amostras de *ecstasy* provenientes de diferentes apreensões podem ser comparadas e classificadas em grupos com características semelhantes, tornando possível estabelecer conexões entre amostra, apreensão e produtor, com obtenção de informações cruciais às instituições governamentais de combate ao tráfico, tanto no âmbito nacional quanto internacional (BAER & MARGOT, 2007; WEYERMANN *et al.*, 2008).

A análise de impurezas orgânicas formadas durante a síntese da substância ativa constitui uma ferramenta útil para comparar diferentes apreensões e estabelecer ligações entre comprimidos com perfis cromatográficos semelhantes. Algumas impurezas são específicas de uma particular via de síntese e são usadas como marcadores, como se fossem impressões digitais. Dessa forma, aqueles comprimidos produzidos pela mesma via de síntese devem conter as mesmas impurezas e em quantidades relativamente similares, apresentando perfis de impurezas, também, semelhantes. Por outro lado, lotes produzidos usando distintos métodos de síntese e/ou em laboratórios diferentes devem apresentar perfis de impurezas significativamente diferentes (WADDELL-SMITH, 2007).

Além das análises de impurezas, as análises dos excipientes de comprimidos, como corantes, carboidratos (usados como diluentes e ligantes) e ácidos graxos (componentes de estearatos que são utilizados

como lubrificantes) também podem fornecer informações preciosas sobre a manufatura de comprimidos (GOLDMANN, 2004; BAER & MARGOT, 2007).

Nesse âmbito, Goldman (2004) identificou e quantificou, em comprimidos ilícitos, 14 corantes sintéticos hidrossolúveis e de caráter ácido, utilizando extração em fase sólida, seguida por cromatografia em camada delgada e eletroforese capilar com detector *diode-array*. O autor propôs que o método desenvolvido forneceu informações adicionais de grande valia para utilização na inteligência forense de combate às drogas.

Baer & Margot (2007) por meio da cromatografia em fase gasosa acoplada à espectrometria de massas (GC-MS), demonstraram uma variação no conteúdo de excipientes (açúcares e ácidos graxos) nos comprimidos de *ecstasy*, o que permitiu a classificação das amostras em grupos. Os ácidos graxos, particularmente, forneceram perfis específicos, bastante úteis para a caracterização das amostras.

Técnicas não destrutivas utilizando espectroscopia, como Raman e infravermelho próximo (*Near Infra Red* – NIR) também podem ser empregadas para determinar o perfil da composição de comprimidos de *ecstasy*. Com relação à espectroscopia Raman, Bell *et al.* (2000, 2003) demonstraram a possibilidade de fazer a distinção de diferentes apreensões de *ecstasy* com base na identidade do excipiente presente, na relação fármaco/excipiente e no grau de hidratação da substância ativa ilícita, que na maioria das vezes foi a MDMA. A espectroscopia NIR permitiu distinguir as diferentes formas químicas de celulose e lactose, excipientes dos mais frequentemente usados na produção de comprimidos de *ecstasy*, assim

como também possibilitou distinguir, embora dentro de certos limites, diferentes lotes de produção (BAER, GURNY & MARGOT, 2007).

Não há, até o presente momento, referência na literatura do uso da calorimetria exploratória diferencial (DSC – *Differential Scanning Calorimetry*), termogravimetria (TG) e difratometria de raios X (DRX) para caracterizar a produção de comprimidos de *ecstasy*.

Embora exista um grande número de técnicas termoanalíticas, as mais usadas são a DSC e a TG (GIRON, 1995). A DSC mede a diferença de energia fornecida à substância e a um material de referência (termicamente estável) em função da temperatura, à medida que, a substância e o material de referência são simultaneamente submetidos a uma programação controlada de temperatura. Esta técnica possibilita medir várias propriedades físicas características de uma amostra, como o ponto de fusão, a pureza e a construção de diagramas de fases (GIRON & GOLDBRONN, 1995; MACHADO & MATOS, 2004). A termogravimetria (TG) fornece informações com relação às variações de massa em função do tempo e/ou temperatura sob determinadas condições atmosféricas. As curvas geradas possibilitam a obtenção de informações quanto à estabilidade térmica da amostra, além da composição e estabilidade dos compostos intermediários e do produto final (MATOS & MACHADO, 2004).

A difratometria de raios X (DRX) é uma técnica analítica rápida e eficiente para avaliar se uma substância apresenta-se no estado amorfo ou cristalino, além de identificar o padrão de difração característico de cada tipo de cristal (FORMOSO, 1984).

Considerando que a quantidade de substância ativa (MDMA) e a composição dos excipientes na formulação dos comprimidos de *ecstasy* são muito variáveis (SCHIFANO *et al.*, 2006), é bastante razoável que essas variações possam influenciar os resultados das curvas de DSC/TG e dos difratogramas de raios X.

Nesse contexto, o presente estudo é inovador e original, pois pretende empregar os ensaios físico-químicos por DSC/TG e DRX como técnicas capazes de fazer a distinção entre diferentes lotes de apreensões de comprimidos de *ecstasy*. Além disso, como informações complementares, tem por finalidade avaliar outras características desses comprimidos, analisando os seguintes aspectos: físicos (logotipo, coloração, massa, diâmetro e espessura); químicos, referentes à composição ativa (MDMA, substâncias análogas e possíveis adulterantes) e físico-químicos, referentes ao perfil de dissolução *in vitro*.

Para a quantificação da MDMA e identificação das substâncias análogas e possíveis adulterantes será utilizada a técnica de cromatografia em fase gasosa com detector seletivo de nitrogênio/fósforo (GC/NPD), validada por Lapachinske, Yonamine & Moreau (2004). Para a realização de uma análise de confirmação da substância ativa, será empregada a técnica de cromatografia em fase gasosa acoplada à espectrometria de massas (GC-MS).

Revisão da literatura

---

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Tendências mundiais do mercado ilícito de *ecstasy*

- **Produção**

No período compreendido entre 1996 e 2006, o *ranking* mundial do número total de laboratórios clandestinos para a produção ilegal de *ecstasy*, que foram desmantelados, indicou a Holanda em primeiro lugar, seguida pelos Estados Unidos da América (EUA), Canadá, Austrália e Bélgica (UNODC, 2008).

No ano 2000, o número de laboratórios clandestinos descobertos na Holanda e Bélgica atingiu o seu valor máximo e passou a sofrer uma constante redução. Em consequência, partir do ano de 2003, houve a perda da liderança europeia e a quantidade de laboratórios desmantelados, por ano, na América do Norte (EUA e Canadá) passou a ser maior do que na própria Europa (especialmente Holanda e Bélgica). Tal fato indica que, progressivamente, laboratórios clandestinos da América do Norte passaram a produzir o *ecstasy* em larga escala, a fim de suprir o tráfico no seu mercado interno. Quadrilhas, pertencentes ao crime organizado operando no Canadá, ativaram a produção interna de *ecstasy* e começaram a abastecer os mercados americanos e australianos (UNODC, 2008).

Embora o número de laboratórios descobertos, por ano, na América do Norte tenha superado o europeu, a Europa ainda permanece a principal região mundial na quantidade total de comprimidos de *ecstasy* ilegalmente produzidos. Tal fato pode ser resultado de uma produção se tornando cada vez mais desenvolvida e sofisticada, caracterizada por um aumento do profissionalismo e da eficiência na cadeia produtiva, com a participação de equipes cada vez mais especializadas (UNODC, 2007, 2008).

Um dos fatores levado em consideração para se realizar uma estimativa da produção mundial de drogas sintéticas é o número de apreensões de reagentes precursores de síntese da substância ativa. Particularmente, com relação ao *ecstasy*, a piperonilmetilcetona (internacionalmente abreviada por PMK) é o principal agente precursor da síntese da 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) (UNODC, 2007).

Na Europa, no período compreendido entre 2001 a 2005, as apreensões de reagentes precursores de *ecstasy* (expresso em equivalentes de síntese potencial de MDMA) atingiram 60% das apreensões globais (UNODC, 2008). Até o ano de 2004, as apreensões indicaram grandes quantidades da PMK sendo contrabandeadas nos principais portos da União Européia, como Antuérpia, Hamburgo e Rotterdam. Em 2005, essa proporção decaiu para 32% e, em 2006, apenas 16% das apreensões globais. A redução desse fluxo parece ter sido devido a um maior controle na aquisição da PMK, resultado da cooperação entre autoridades chinesas e européias. Outro fator que colaborou para essa redução foi a escassez da PMK no mercado paralelo, em consequência de um aumento do preço

desse precursor na União Européia entre 2005 e 2006, segundo informação da Europol (*European Police Office*) (UNODC, 2007).

Paralelamente, nesse mesmo período, na América do Norte essa proporção atingiu 84% do total global, sendo constituída quase que inteiramente de PMK apreendida no Canadá que, de acordo com os relatos, era originária da China e despachada principalmente via transporte marítimo. Esse fato é outro indício do declínio da produção de *ecstasy* na Europa (UNODC, 2008).

- **Apreensão**

Após constantes aumentos no número de apreensões globais de comprimidos de *ecstasy* ao longo da década de 90, atingindo o ápice de 8,2 toneladas em 2004, esse número decaiu em 2005 e 2006, respectivamente para 5,1 e 4,5 toneladas. Esse perfil está consistente com a produção estimada de *ecstasy*, que após atingir um valor máximo em 2004 (126 toneladas), declinou nos dois anos subsequentes (113 e 102 toneladas, respectivamente para os anos de 2005 e 2006) (UNODC, 2007, 2008).

Apesar dos países da Europa Central e Ocidental ocuparem o primeiro lugar no *ranking* mundial no comércio ilícito de *ecstasy*, a tendência geral segue uma alteração quanto à produção, tráfico e consumo para outras regiões. Esse fato fica nitidamente evidenciado pelas estatísticas relacionadas às apreensões globais de *ecstasy*; uma vez que, na Europa Central e Ocidental, a proporção de 79%, em 1995, caiu para 43%, em 2006, enquanto que, em que outras regiões, essa proporção aumentou. Por

exemplo, em 2005, a América do Norte atingiu 20% das apreensões globais de *ecstasy*, aumentando para 34% em 2006. Similarmente, a proporção da Oceania aumentou de 1% para 2%, no mesmo período. Adicionalmente, o número de países que reportaram apreensões aumentou mais do que o dobro: passou de 32 em 2005 para 78 países em 2006 (UNODC, 2008).

- **Consumo**

Após um crescente aumento na década de 90, atingindo um valor máximo estimado de 9,7 milhões de usuários em 2004, o consumo mundial de *ecstasy* se estabilizou em 2005 e 2006 em cerca de nove milhões de usuários com idade variando entre 15 e 64 anos. A Europa foi o continente que concentrou o maior número de usuários, cerca de três milhões, representando um terço dos usuários mundiais, com 90% deles localizados na região Central e Oeste. A América do Norte ocupou o segundo lugar, representando 26% dos usuários mundiais. Ásia, Oceania, América do Sul e África seguiram com cifras correspondentes a 23%, 8%, 8% e 2%, respectivamente (UNODC, 2008).

No entanto, ao se considerar a taxa anual de prevalência desses usuários proporcional aos habitantes, tomando-se como base o período entre 2005 e 2006 e uma população com idade variando entre 15 e 64 anos, a Oceania ocupou, com folga significativa, o primeiro lugar no *ranking* percentual com uma taxa estimada em 3% de sua população. O consumo de *ecstasy* na Austrália é crescente desde 1995 e apenas em 2006 houve indícios de uma estabilização. Em segundo lugar seguiu a Europa, com

cerca de 0,6%. A seguir, as Américas, com 0,5%. As últimas colocações couberam à Ásia, com 0,1% e à África, com 0,04% (UNODC, 2007, 2008).

Contudo, o relatório mundial do *United Nations Office on Drugs and Crime* (UNODC, 2008) indica, ainda, que o consumo de *ecstasy* continua a aumentar em países da América Central (Guatemala e El Salvador) e da América do Sul (Argentina, Chile e Peru). A maioria dos comprimidos de *ecstasy* distribuídos nesses novos mercados consumidores, mesmo com a diminuição de sua produção no continente Europeu, continua sendo de origem européia, embora tenha havido registros de fornecimento do Canadá.

2.2 Características das apreensões de comprimidos de *ecstasy* efetuadas pelo Denarc no município de São Paulo, no período compreendido entre 2000 e 2007

O município de São Paulo é constituído de 96 distritos, conforme a Lei nº 11.220 de 1992. Essa divisão distrital se tornou padrão de referência para a coleta e a interpretação de dados sobre a cidade de São Paulo, não apenas por parte da prefeitura, mas especialmente por instituições responsáveis pela produção de dados primários, entre elas o IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística) e a Fundação SEADE (Sistema Estadual de Análise de Dados). Esses distritos estão localizados conforme a região do município: norte, sul, leste, oeste e centro. Em 2002, foram implantadas 31 subprefeituras, de acordo com a Lei nº 13.399, pela

necessidade de descentralizar a administração de um município com o porte de São Paulo (SÃO PAULO, 2008b).

O IDH (Índice de Desenvolvimento Humano), adotado desde 1990 pelo PNUD (Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento Humano) é um indicador amplamente utilizado para conferir o nível de desenvolvimento econômico e social de diferentes países e permitir comparação entre eles. É formado por três componentes básicos: renda, longevidade e educação. Em 2002, por iniciativa da própria prefeitura, o cálculo do IDH foi adaptado para os distritos do município de São Paulo, em face da reduzida disponibilidade de dados compatíveis com alguns dos indicadores utilizados. Segundo os padrões do PNUD, apenas sete distritos apresentaram IDH elevado (igual ou superior a 0,80), enquanto que 38 distritos apresentaram IDH baixo (inferior a 0,50). Os demais 51 distritos registraram IDH médio (entre 0,50 e 0,79) (SÃO PAULO, 2008a).

Por meio do acesso ao banco de dados fornecido com a autorização do delegado-chefe da Divisão de Inteligência e Apoio Policial (DIAP) do Departamento de Investigações sobre Narcóticos (Denarc) foi possível caracterizar as apreensões de comprimidos de *ecstasy* no município de São Paulo, no período considerado de 2000 a 2007. Cada ocorrência registrada nesse banco de dados continha, dentre outras, as seguintes informações: número de comprimidos apreendidos ou a sua massa expressa em gramas, data e endereço do local de apreensão. Nos casos em que o registro foi efetuado em gramas, admitiu-se o valor de 200 mg como a massa média de um comprimido, para que os resultados fossem uniformizados. Pelo registro

do endereço do local de apreensão foi possível identificar a que distrito pertencia (MAPLINK, 2008). Posteriormente, obteve-se o IDH de cada distrito e a região à qual pertencia (SÃO PAULO, 2008d).

Pelos dados obtidos da população recenseada e estimada dos distritos municipais, no período compreendido entre os anos 2000 a 2007 (SÃO PAULO, 2008c), foi possível realizar uma média ponderada anual do número de apreensões em cada distrito e região, utilizando-se como peso a sua população, em cada ano desse período. Esses valores foram tratados e convertidos em apreensões por milhão de habitantes e, posteriormente, confrontados com o IDH distrital. Esses dados sintetizados foram tabelados e podem ser visualizados no apêndice.

Após a compilação e a análise desses registros, foi possível extrair as seguintes informações:

- **Número de apreensões e quantidade de comprimidos apreendidos**

As apreensões de *ecstasy* efetuadas no município de São Paulo, no período considerado de 2000 a 2007 foram em número de 190 com um total de 47.934 comprimidos. O volume de comprimidos apreendidos começou a ficar significativo a partir do ano 2000, praticamente dobrou em 2005, houve uma queda considerável em 2006, retornando a aumentar em 2007. Esses dados podem ser visualizados nas Figuras 1 e 2.

Figura 1: Distribuição anual do número de apreensões de comprimidos de *ecstasy* efetuadas pelo Denarc, no município de São Paulo (2000 – 2007).

Figura 2: Distribuição anual do número de comprimidos de *ecstasy* apreendidos pelo Denarc, no município de São Paulo (2000 – 2007).

Do total das apreensões, a amplitude do número de comprimidos por apreensão variou de uma unidade a 4.321, apresentando uma média de 251, desvio padrão de 572 e mediana de 48. Após a análise desses resultados, observou-se que na sua maioria (63,2%), a quantidade de comprimidos por apreensão limitava-se em até 100 unidades (Figura 3).

Figura 3: Histograma das classes de número de comprimidos por apreensão em correspondência com o percentual do total de apreensões (2000 – 2007).

- **Local das apreensões relacionado com o IDH distrital**

No período considerado de 2000 a 2007, tomando-se como base a divisão territorial do município de São Paulo, as 190 apreensões de *ecstasy* ocorreram em 53 dos 96 distritos, que corresponderam a 21 das 31 subprefeituras. A Figura 4 ilustra o mapa do número médio de apreensões de *ecstasy* por milhão de habitantes.

Número médio de apreensões de ecstasy por milhão de habitantes

Figura 4: Mapa do número médio de apreensões de ecstasy por milhão de habitantes no município de São Paulo (2000 – 2007).

Do total das 190 apreensões, a incidência da maioria (51,6%) concentrou-se em apenas oito distritos, dentre eles, cinco com os mais altos valores de IDH ($> 0,79$) e, especialmente, os três com maior frequência de apreensão: Itaim Bibi, Jardim Paulista e Moema (Figura 5-A). Por outro lado, não foi registrada qualquer ocorrência nos oito distritos de menor IDH ($< 0,42$): Jardim Helena, Vila Jacuí, Lajeado, Jardim Ângela, Iguatemi, São Rafael, Parelheiros e Marsilac. Esse resultado corrobora com a tese de que o *ecstasy* é comercializado/consumido por pessoas de classes sócio-econômicas mais elevadas. O *ranking* dos oito distritos com maior número de apreensões de *ecstasy* por milhão de habitantes, relacionados com seus respectivos valores de IDH, exibe comportamento similar (Figura 5-B).

Além do fator econômico, é importante também que o distrito tenha uma grande densidade de casas noturnas. Este fato pode justificar o achado de que não foram registradas apreensões significativas nos outros dois distritos restantes de IDH elevado (Morumbi e Alto de Pinheiros), com apenas uma ocorrência em cada, no mesmo período, uma vez que são locais tipicamente residenciais e com escassez de casas noturnas. Em contrapartida, os distritos de República, Bela Vista e Barra Funda, com IDH médio, estão dentre os 8 distritos com maior número de apreensões absolutas, uma vez que são locais com grande incidência de casas noturnas, em particular a Barra Funda, onde diversos estabelecimentos de grande capacidade foram abertos próximos à estação Barra Funda do Metrô. Essas observações são similares quando os dados são cotejados por milhão de habitantes (Figura 5-B).

Figura 5: *Ranking* dos oito distritos com maior número de apreensões de comprimidos de *ecstasy* no município de São Paulo (2000 – 2007) com os respectivos valores de IDH. (A) número absoluto e (B) por milhão de habitantes.

Do total dos 47.934 comprimidos apreendidos, a incidência da maioria (57,7%) concentrou-se nos 15 distritos de maior IDH. Em nove, desses 15 distritos, tanto houve apreensões de até 10 comprimidos como, também, de centenas e até de milhares de comprimidos por apreensão. Essa grande variação parece indicar que, tanto o tráfico quanto o consumo de *ecstasy* são, preferencialmente, feitos nos mesmos locais, diferentemente de outras drogas de abuso como a maconha e cocaína, que são preferencialmente comercializadas na periferia e/ou favelas e consumidas indistintamente em bairros populares ou de classe média/alta. Dentro desse contexto, conforme já observado pela polícia, o traficante de *ecstasy* tem a mesma cultura dos consumidores e comercializa a droga em lugares de bom nível socioeconômico. Outro fator adicional é o custo de um comprimido de *ecstasy*, que é comercializado por valores entre 25 e 50 reais (BATTISTI *et al.*, 2006), ou seja, é considerada uma droga de elite. Por outro lado, o custo de um papelote de cocaína ou de uma pedra de *crack* varia, normalmente, entre cinco e 10 reais, conforme veiculado pela imprensa.

As apreensões absolutas de *ecstasy*, agrupadas por região, mostraram que a região oeste foi onde ocorreu o maior percentual, tanto anualmente como no período total considerado (2000 a 2007), conforme visualizado na Figura 6-A. No entanto, ao se calcular a média ponderada anual do número de apreensões, no período de 2000 a 2007, em cada região do município de São Paulo, tendo como peso o número total de habitantes da respectiva região, a central e em seguida a oeste são as que apresentaram os maiores valores de apreensões *per capita*. Em contraste, a

região leste, na qual muitas famílias vivem em situação de carência, embora possua o maior número de habitantes, apresentou o menor percentual de apreensões absolutas (7,9%) (Figura 6-A) e também o menor valor do número de apreensões por milhão de habitantes (0,5) entre todas as regiões da cidade de São Paulo (Figura 6-B).

Figura 6: Apreensões de comprimidos de *ecstasy* no município de São Paulo (2000 – 2007). (A) percentual anual por região municipal e (B) média ponderada do número de apreensões anuais por milhão de habitantes por região municipal.

2.3 Padrão de consumo do *ecstasy*

Assim como o LSD (dietilamida do ácido lisérgico) foi considerada a droga símbolo do movimento *hippie*, na década de 60, na Califórnia (EUA), conforme relata Camí (1990), o *ecstasy* parece assumir papel semelhante nos tempos modernos. O sucesso da popularidade da subcultura *ecstasy* ao redor do mundo é descrito com base de uma combinação de tecnologias (música, química e computador) capaz de produzir mudanças na consciência, no modo de pensar, sentir, agir e viver (CAMÍ & FARRÉ, 1996; BERNSCHNEIDER-REIF, ÖXLER & FREUDENMANN, 2006).

As festas *raves* surgiram na Inglaterra, no final dos anos 80, inseridas no contexto de um movimento cultural intimamente ligado à música eletrônica e que pregava um estilo de vida mais alternativo e pacífico, em contato com a natureza, caracterizado pela aceitação mútua entre diferentes classes sociais, opções sexuais, raças, idades e vestuários (CAMÍ & FARRÉ, 1996; ALMEIDA & SILVA, 2000; BATTISTI *et al.*, 2006).

No Brasil, as primeiras festas *raves* de que se tem notícia foram organizadas por *DJs* brasileiros que retornaram de Londres em 1995 (ALMEIDA & SILVA, 2000). Battisti *et al.* (2006), nos anos 2000 e 2001, entrevistaram 32 usuários de *ecstasy* moradores na cidade de São Paulo e estabeleceram dois diferentes tipos de usuários:

a) Filhos do *Hell's Club*: aqueles que iniciaram o consumo de *ecstasy* em uma danceteria chamada *Hell's Club* nos anos 1993, 1994 e 1995 e se tornaram usuários desde então. Neste grupo, constituído por 25% da

amostra (n=8), prevaleciam usuários com uma maior aceitação e tolerância em relação à orientação sexual, pois de oito usuários, sete se declararam homo ou bissexuais. Exibiam um padrão de uso intensivo de *ecstasy*, com uma frequência semanal e mensal, com dose variando entre dois e seis comprimidos a cada vez, na qual o usuário permanecia desperto 48 horas ou mais consumindo a droga;

b) Geração *Rave*: aqueles que iniciaram o consumo de *ecstasy* desde 1998 e 1999, ao mesmo tempo em que a música eletrônica se tornou popular e as famosas *megaraves* começaram a aparecer. Neste grupo, constituído por 75% da amostra (n=24), prevaleciam usuários de classe social privilegiada, com bom nível educacional e com participação no mercado de trabalho. Embora a maioria se definisse como heterossexual, 8 se declararam homo ou bissexuais. Exibiam um padrão de uso esporádico de *ecstasy*, com uma frequência de uso indefinido, com dose variando entre meio e dois comprimidos a cada vez.

Com o objetivo de identificar os padrões de consumo de *ecstasy* na cidade de São Paulo, Almeida & Silva (2003), recrutaram pela técnica de *snowball*, no período de junho a agosto de 1999, 52 indivíduos de ambos os sexos que vinham utilizando o *ecstasy* de modo frequente e recente. Os resultados mostraram que a idade média dos participantes foi de 24 anos, sendo a maioria de solteiros (86,5%), do sexo masculino (61,5%), de heterossexuais (66,7%), de classe média (51%) e, com escolaridade superior (59,6%). Dos usuários entrevistados, 61,6% consumiam *ecstasy* pelo menos uma vez por semana, sendo que 50% utilizavam um comprimido

a cada episódio de uso e 46% mais de um comprimido. A grande maioria dos usuários (93,3%) consumiu *ecstasy* associado a outras drogas, em primeiro lugar a *Cannabis* (82,7%) seguido do tabaco (61,5%) e LSD (30,8%). Esse padrão de poliusuários de drogas psicoativas observado em usuários de *ecstasy* também tem sido relatado em outros estudos, especialmente com relação à *Cannabis* (DEGENHARDT, BAKER & TOPP, 2004; ALMEIDA & SILVA, 2005; GOLDSAMT *et al.*, 2005; MARTINS MAZZOTTI & CHILCOAT, 2005; BATTISTI *et al.*, 2006; PARROTT *et al.*, 2007).

O principal contexto de consumo ocorreu na companhia de várias pessoas (63%), em locais relacionados com o lazer noturno como *raves* (78,8%), danceterias (69,2%) e festas (53,8%), portanto, um padrão de consumo recreativo grupal, conforme descrito na literatura internacional (ALMEIDA & SILVA, 2003). Outras características mais frequentes no grupo de usuários foram a presença de tatuagens (68,6%), *piercings* (60,8%) e a preferência por música eletrônica (84%) (ALMEIDA & SILVA, 2005).

Um trabalho mais recente do mesmo grupo (ALMEIDA, BIZETO & SILVA, 2007) foi realizado com o objetivo de analisar o conteúdo dos comentários enviados espontaneamente por usuários de *ecstasy* que responderam a um questionário *on-line* que ficou disponível entre agosto de 2004 a fevereiro de 2005 no site: <http://www.psicofarmacousp.psc.br>, no sentido de fornecer um subsídio para efetivação de programas de prevenção ao uso dessa droga. Dentre os 1.140 indivíduos que responderam o questionário, 412 participantes fizeram comentários espontaneamente,

revelando interesse a respeito de tema. As características sociodemográficas desta população coincidiram com outros resultados já revelados de outros estudos: a média de idade foi 23,4 anos, a maioria do sexo masculino, com escolaridade superior e pertencente à classe social A. A análise dos comentários espontâneos demonstrou que a receptividade ao projeto proposto de redução de danos foi boa, indicando uma necessidade e urgência na implantação de um programa brasileiro preventivo ao consumo de *ecstasy*.

Muitos jovens são atraídos para esse tipo de crime, movidos pela falsa idéia de que se trata de um tráfico limpo, ou seja, não associado à violência que cerca as drogas comercializadas em favelas, como a cocaína e a maconha. Os indivíduos que traficam *ecstasy* normalmente demonstram atuação discreta e têm uma rede de contatos, não uma organização criminosa violenta. Costumam usar serviços de comunicação pela internet para negociar o *ecstasy*, como *Orkut* e *MSN*, além de revenderem a droga em *raves* e danceterias. O traficante de favela, normalmente, não tem acesso a esses contatos e lugares, logo, o vendedor ideal é alguém que tenha a mesma cultura dos frequentadores. Além disso, a droga vem se popularizando por ser de fácil circulação: não tem cheiro, é do tamanho de uma aspirina e fácil de ser "disfarçada" (SOARES, 2008; UNIAD, 2008).

Essas informações estão coerentes com os dados fornecidos pelo Denarc, que registrou 295 indiciados por tráfico de *ecstasy* no município de São Paulo, no período de 2000 a 2007, conforme visualizado na Tabela 2.

Tabela 2: Características dos indiciados por tráfico de *ecstasy* no município de São Paulo (2000 – 2007).

Idade (anos)	Média ± DP	27 ± 8
(n=284)	Mediana	25
	Intervalo	15-59
Faixa etária (%)	< 18	4,2
(n=284)	18-20	13,0
	21-30	59,9
	31-40	15,5
	41-50	6,0
	51-60	1,4
Sexo (%)	Masculino	90,5
(n=295)	Feminino	9,5
Escolaridade (%)	Fundamental incompleto	17,5
(n=198)	Fundamental	0,5
	Médio incompleto	37,1
	Médio	11,9
	Superior incompleto	27,3
	Superior	5,7
Ocupação (%)	Estudante	18,7
(n=192)	Empregado	74,5
	Desempregado	6,8
Naturalidade (%)	Brasileiro	95,2
(n=293)	Estrangeiro	4,8

Dados elaborados a partir dos registros de informações do Denarc.

2.4 Efeitos tóxicos

Após a administração oral de uma dose típica para uso recreacional, que normalmente varia de 50 a 150 mg de MDMA (média de um comprimido), os efeitos imediatos se iniciam entre 20 e 60 minutos e persistem por três ou até cinco horas (KALANT, 2001; GREEN *et al.*, 2003). Em razão da meia-vida ($t_{1/2}$) plasmática, apresentada pela MDMA, em humanos, ser de aproximadamente oito horas, são necessárias cerca de 40 horas (cinco meias-vidas) para a eliminação de 95% da sua concentração plasmática. Esse fato pode explicar a persistência de efeitos tardios por um ou dois dias, após a cessação dos efeitos imediatos (MAS *et al.*, 1999; KALANT, 2001). O metabolismo da MDMA é fundamentalmente hepático, onde uma enzima designada por CYP2D6, do citocromo P-450, é a principal responsável (KALANT, 2001; GREEN *et al.*, 2003).

A MDMA exibe uma biotransformação enantiosseletiva, em humanos, pois a $t_{1/2}$ plasmática do isômero levorrotatório R(-) atinge 14,8 horas, cerca de três vezes maior que a do dextrorrotatório S(+), de apenas 4,8 horas (PIZARRO *et al.*, 2004). A meia-vida curta da forma S(+) é bastante coerente com a cinética de efeitos subjetivos e psicomotores, descritos por usuários, além de efeitos cardiovasculares e neuroendócrinos observados em estudos controlados. Já a meia-vida longa da forma R(-) pode explicar os efeitos cognitivos e sobre o humor, experimentados pelos usuários, no dia seguinte ao uso (CAMÍ *et al.*, 2000; SPITZER *et al.*, 2001; PIZARRO *et al.*, 2004).

O isômero S(+) é considerado a forma farmacológica mais ativa da MDMA (STEELE, McCANN & RICAURTE, 1994; LORENZO-FERNÁNDEZ, BOBES-GARCÍA & COLADO-MEGÍA, 1998; SPITZER *et al.*, 2001). Alguns estudos sugerem que os efeitos do isômero S(+) se assemelham mais à anfetamina enquanto que os do isômero R(–) à mescalina (BAKER & TAYLOR, 1997; GREEN *et al.*, 2003). Ainda, o S(+) tem sido considerado um potente liberador de dopamina, ao passo que o R(–), um potente liberador de serotonina (SPITZER *et al.*, 2001; DE LA TORRE *et al.*, 2004; FANTEGROSSI *et al.*, 2005).

Alguns usuários administram vários comprimidos de *ecstasy* algumas horas após a primeira utilização com o objetivo de aumentar as sensações agradáveis (BURGESS, O'DONOHUE & GILL, 2000). No entanto, considerando que os efeitos desejados pelos usuários são decorrentes de um incremento na concentração de serotonina na fenda sináptica, uma vez depletado esse neurotransmissor nas vesículas pré-sinápticas, seus efeitos também estarão esgotados. Por este motivo, o progressivo aumento na dose de MDMA, em busca de reforçar seus efeitos agradáveis, tende apenas a aumentar os seus efeitos adversos e conduzir para uma provável superdosagem, expondo a vida em risco (MOLERO-CHAMIZO, 2005).

Os efeitos induzidos pela MDMA podem apresentar elevada variabilidade em humanos, de acordo com a dose, frequência e duração de uso. Em geral, os efeitos desejados pela maioria dos usuários são produzidos com doses baixas (50 – 150 mg) e em episódios isolados de consumo. São frequentemente relatados como: estado eufórico, sensação

de bem-estar, estimulação, elevação do humor, aumento da energia e, particularmente, indução da empatia, ou seja, uma sensação de proximidade afetiva com os sentimentos e comportamento dos outros, capacidade essa, que caracteriza a MDMA como “empatógena” ou “entactógena”. Associado a esses efeitos, também tem sido relatado alterações na percepção de cores, de sons e do senso de realidade, entretanto, essas alterações não são consideradas como alucinatórias, tipo o LSD (BURGESS, O'DONOHUE & GILL, 2000; DE LA TORRE, 2004; MOLERO-CHAMIZO, 2005).

Efeitos fisiológicos, derivados da estimulação simpática do sistema nervoso autônomo, semelhantes aos provocados pela anfetamina, também são observados, tais como: taquicardia, aumento da pressão arterial, midríase, sudorese e secura na boca. Outros efeitos adversos agudos (até 24 horas após o consumo) frequentemente relatados são: perda de apetite, bruxismo, sede, inquietação, perda de equilíbrio, dificuldade de concentração, desorientação, fadiga, nistagmo, dores musculares, insônia, confusão, ansiedade, tremor e cefaléia. Ocasionalmente, ocorrem ataques de pânico, delírio e até episódios psicóticos (DE LA TORRE *et al.*, 2004). Steele, McCann & Ricaurte (1994) sugerem que possam existir certos fatores neurológicos individuais que predisponham alguns usuários a se tornarem mais vulneráveis a manifestação de distúrbios neuropsiquiátricos. Efeitos residuais observados após 24 horas do consumo incluem fadiga, irritabilidade, ansiedade, falta de energia, depressão e insônia (BURGESS, O'DONOHUE & GILL, 2000; DE LA TORRE *et al.*, 2004).

Apesar dos efeitos indesejáveis, a maioria dos usuários considera a experiência com *ecstasy* muito mais positiva do que negativa. Um estudo realizado por Almeida & Silva (2003) revelou que 67,3% dos indivíduos que utilizavam *ecstasy* frequente e recentemente no município de São Paulo, consideraram somente positivos os efeitos da droga, descrevendo seu estado psíquico como: feliz, tranquilo, afetuoso, energizado, em paz, empático e calmo. Apenas 32,7% relataram como positivos e negativos, sendo que ninguém fez opção pela alternativa: “apenas negativos”. Esses resultados foram comparados com um estudo realizado por Solowij, Hall & Lee (1992) em Sydney, sendo que, dentre os dez estados psíquicos mais frequentemente relatados, em ambos os estudos, cinco foram coincidentes, sendo eles: feliz, empático, tranquilo, despreocupado e de mente aberta.

Efeitos agudos mais graves incluem: morte súbita, acidentes cerebrovasculares, ansiedade aguda e síndrome do pânico, além da síndrome serotoninérgica, hipertermia fulminante, hiponatremia seguida de edema cerebral, rabdomiólise, falência isolada do fígado e a falência múltipla dos órgãos, que também podem resultar em óbito (HALL & HENRY, 2006). Alguns autores estimam que o tempo decorrido entre a superdosagem e a morte pode variar entre duas e 60 horas, levando em consideração a susceptibilidade individual às metilenodioxifenilalquilaminas (KALANT, 2001; GREEN *et al.*, 2003; HALL & HENRY, 2006).

As alterações cardiovasculares, que podem ocorrer preferencialmente em pessoas que sofrem de arritmias cardíacas e hipertensão, somadas à hipertermia e aos efeitos tóxicos sobre o fígado são consideradas as causas

mais comuns de falecimento associado a consumo da MDMA (MOLERO-CHAMIZO, 2005; SCHIFANO *et al.*, 2006).

A prevalência do risco de morte após o consumo de *ecstasy* tem sido estimada entre uma em 2000 até uma em 50000 (GORE, 1999; HALL & HENRY, 2006). Entretanto, quando comparado ao número de usuários, o número de casos de óbito se torna relativamente pequeno, sobretudo quando relacionado com outras drogas de abuso (BANTA-GREEN *et al.*, 2005).

Os usuários de *ecstasy*, em danceterias e clubes noturnos, costumam enfrentar ambientes mal ventilados, temperaturas elevadas, desgaste físico e até desidratação, fatores que colaboram ainda mais com o quadro de hipertermia já instalado. Além do mais, a ação vasoconstrictora cutânea provocada pela MDMA converge para dificultar a perda de calor, agravando o quadro clínico. Nessas condições os usuários geralmente manifestam uma exagerada ingestão de água, que pode levar a uma redução da osmolaridade plasmática, evoluindo para uma hiponatremia. Assim sendo, a ingestão de bebidas isotônicas poderia contornar, pelo menos, mais esse efeito adverso em particular (COLE & SUMNALL, 2003a,b).

Em razão da possibilidade de originar danos psiquiátricos irreversíveis, principalmente no ramo axonal de neurônios serotoninérgicos, as complicações mais preocupantes causadas pelo consumo da MDMA são referentes aos seus efeitos crônicos. A atividade da enzima triptofano hidroxilase (TPH), que participa da síntese de serotonina, permanece significativamente reduzida por uma 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; RICAURTE & McCANN, 2001; GREEN *et al.*, 2003; PARROT, 2005). Diversos estudos têm relatado uma diminuição na densidade cortical do transportador de serotonina em usuários de *ecstasy*, quando comparados com o grupo controle de não usuários (KALANT, 2001; CROFT *et al.*, 2001; DAUMANN *et al.*, 2004; BUCHERT *et al.*, 2006).

Apesar da neurotoxicidade serotoninérgica da MDMA ainda permanecer com o seu completo mecanismo de ação desconhecido, o aumento na produção de radicais livres está, seguramente, envolvido (GREEN *et al.*, 2003; SIMANTOV, 2004; PARROT, 2005; BUCHERT *et al.*, 2006). Porém, qualquer que seja o mecanismo neurotóxico associado ao consumo de MDMA, grande parte das alterações neuropsicológicas presenciadas nos seus usuários habituais parecem estar relacionadas com o potencial dano seletivo da neurotransmissão serotoninérgica. Todavia, nem todos os seus efeitos tóxicos de longo prazo podem ser atribuídos simplesmente a uma deficiência na atividade da serotonina, uma vez que tem sido observado que uma parte dos seus efeitos neurotóxicos parece ser reversível, enquanto alguns sintomas neuropsicológicos são persistentes (MOLERO-CHAMIZO, 2005).

Recentemente, um estudo conduzido em humanos por Buchert *et al.* (2006) sugeriu, como primeiro sinal de indicação da neurotoxicidade da MDMA, a sua interação com a proteína neuronal transportadora de serotonina (SERT), da qual pode funcionar como substrato, acarretando uma

redução na concentração neuronal da SERT. Quando o uso de *ecstasy* é interrompido, foi demonstrado que em regiões cerebrais ricas em SERT, como mesencéfalo e tálamo, a concentração dessas proteínas transportadoras pode retornar a valores normais. Por se tratar de um componente dinâmico do sistema serotoninérgico, a SERT pode ser alterada e, conseqüentemente, reposta em concentrações normais, porém, a reversibilidade desses transportadores não garante a reversibilidade dos efeitos neurotóxicos da MDMA (BUCHERT *et al.*, 2006).

Usuários recreacionais de *ecstasy*, que normalmente demonstram uma redução na atividade de neurônios serotoninérgicos, também demonstram várias deficiências funcionais relacionadas com esse neurotransmissor, tais como: deficiência do processo cognitivo, prejuízo da memória, distúrbios do sono e desenvolvimento de sintomas psiquiátricos. Sabe-se que o consumo de outras drogas também colabora na instalação dessas deficiências, mesmo assim, deve ser levada em consideração a probabilidade de uma redução serotoninérgica provocada por uma única dose de *ecstasy* (RICAURTE & McCANN, 2001; PARROTT, 2005).

Em resumo, pode-se concluir que o consumo continuado de MDMA pressupõe um sério risco de uma seletiva neurodegeneração serotoninérgica, além de uma notória alteração crônica das funções psicológicas associadas aos sistemas cerebrais deteriorados. A gravidade dos transtornos emocionais e cognitivos recorrentes nos usuários de *ecstasy*, assim como também de outras drogas de abuso, está diretamente relacionada com a frequência e com o tempo de sua utilização.

2.5 Aspectos físicos e químicos

A MDMA, originalmente denominada *methylsafrylamin*, foi sintetizada e patenteada pela Merck® como um precursor de síntese de substâncias hemostáticas e não como um moderador de apetite, conforme normalmente mencionado na literatura médica. Sugere-se que a patente tenha sido realizada apenas como precaução contra um laboratório concorrente (BERNSCHNEIDER-REIF, ÖXLER & FREUDENMANN, 2006).

Quimicamente, o *ecstasy* clássico é a 3,4-metilenodioximetanfetamina ou, de forma abreviada, MDMA, protótipo do grupo das chamadas anfetaminas alucinogênicas ou feniletilaminas. (SHULGIN & SHULGIN, 1991; LARANJEIRA *et al.*, 1996; KALANT, 2001; SIMANTOV, 2004). Assemelha-se estruturalmente com a metanfetamina, composto com propriedades simpatomiméticas estimulantes, diferindo-se desta apenas pela presença de um grupamento metilenodioxi ($-O-CH_2-O-$) ligado ao anel aromático, o que lhe confere propriedades psicomiméticas alucinogênicas similares às proporcionadas pela mescalina (SHULGIN, 1986; LORENZO-FERNÁNDEZ, BOBES-GARCÍA & COLADO-MEGÍA, 1998).

Diversos trabalhos descrevem, também, outras substâncias ativas análogas à MDMA, já encontradas em comprimidos de *ecstasy* (LAPACHINSKE, YONAMINE & MOREAU, 2004; TENG *et al.*, 2006; GIRAUDON & BELLO, 2007). Em consequência dessa grande variabilidade encontrada na composição ativa de comprimidos de *ecstasy*, a *World Health Organisation* (WHO), no ano de 1997, concluiu que o termo genérico *ecstasy*

pode representar uma gama extensa de compostos ativos e não apenas a MDMA (COLE & SUMNALL, 2003b).

A característica estrutural química da MDMA, que a diferencia das demais anfetaminas alucinogênicas, é o fato de ser uma amina secundária, na qual um hidrogênio do grupo amino se apresenta substituído por um grupo metila. A sua atividade alucinogênica parece ser atenuada devido a essa N-metilação. Pode ser encontrada na forma de base livre, com aparência de um óleo incolor, ou na forma de cloridrato, com aparência de um pó de coloração branca à bege, com odor de mofo e sabor amargo (SHULGIN, SARGENT & NARANJO, 1967; SHULGIN, 1986; MOFFAT, OSSELTON & WIDDOP, 2004; MERCK Index, 2006).

A molécula da MDMA apresenta um centro quiral em sua estrutura química, logo se apresenta sob a configuração de dois isômeros ópticos: dextrorrotatório e levorrotatório, representados respectivamente por: S(+) e R(-) (SHULGIN, 1986). A MDMA e outras substâncias ativas análogas, quando utilizadas como drogas de abuso, são consumidas normalmente sob forma de uma mistura racêmica, a qual é constituída por partes iguais dos isômeros S(+) e R(-) (SHULGIN & SHULGIN, 1991; KALANT, 2001).

O *Chemical Abstracts Service* (CAS) se refere à MDMA pela seguinte nomenclatura: N- α -dimetil-1,3-benzodioxole-5-etanamina. Entretanto, outros nomes químicos são citados no Merck Index (2006), sendo que, dentre eles, 3,4-metilenodioximetanfetamina é o mais conhecido e utilizado nos trabalhos científicos. Uma compilação das principais características físicas e químicas da MDMA pode ser visualizada na Tabela 3.

Tabela 3: Principais características físicas e químicas da MDMA.

Fórmula estrutural	
Fórmula Molecular	$C_{11}H_{15}NO_2$
Nomes químicos	N- α -dimetil-1,3-benzodioxole-5-etanamina; N- α -dimetil-3,4-(metilenodioxi)-fenetilamina; N- α -dimetil-homopiperonilamina; N-metil-3,4-metilenodioxifenilisopropilamina; N-metil-metilenodioxianfetamina; 3,4-metilenodioximetanfetamina
Massa Molar	(MDMA): 193,24 g/mol (MDMA·HCl): 229,75 g/mol
Composição Percentual	C:(68,37%) H:(7,82%) N:(7,25%) O:(16,56%)
pKa	(MDMA·HCl): 9,0
Ponto de Fusão	isopropanol/hexano (MDMA·HCl): 147–148 °C isopropanol/éter (MDMA·HCl): 152–153 °C
Ponto de Ebulição	(MDMA – base livre): 100–110 °C
Poder Rotatório	(MDMA·HCl): $[\alpha] = \pm 17,9$ (C=1 g/mL, H ₂ O)
Espectro de Massa	(m/z): 58, 135, 77, 51, 55, 136, 105, 63
Espectro de Ultravioleta	Solução aquosa alcalina: $\lambda = 232, 285$ nm
Chemical Abstracts Service (CAS)	(MDMA): 42542-10-9 (MDMA·HCl): 64057-70-1

(SHULGIN, 1986; MOFFAT, OSSELTON & WIDDOP, 2004; MERCK Index, 2006).

2.6 Métodos de síntese

A análise da molécula da 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) revela em sua estrutura a presença de um carbono quiral, fazendo com que esta substância apresente o fenômeno da isomeria óptica e se manifeste nas configurações dos enantiômeros (isômeros enantiomorfos) dextro e levorrotatórios, conforme descrito no item 2.5 (SHULGIN, 1986). Entretanto, nos comprimidos de *ecstasy*, a MDMA tem sido encontrada única e exclusivamente, na forma de uma mistura racêmica (racemato), o que permite concluir que os métodos utilizados em sua síntese clandestina são fundamentalmente aquirais (MOORE *et al.*, 1996; SPITZER *et al.*, 2001; RASMUSSEN, OLSEN & JOHANSEN, 2006).

Na síntese ilegal e clandestina da principal substância ativa dos comprimidos de *ecstasy*, a MDMA, o método mais popular é a aminação redutiva da PMK (piperonilmetilcetona), substância comercialmente disponível. Este método é o mais frequentemente utilizado em razão da diversidade de agentes redutores que podem ser empregados, os mais comuns são: o boro-hidreto de sódio (NaBH_4) a baixa temperatura e o cianoboro-hidreto de sódio (NaCNBH_3), além de um redutor de caráter metálico composto por uma amálgama de alumínio (Al/Hg) (DAL CALSON, 1990; GIMENO *et al.*, 2005; SWIST, WILAMOWSKI & PARCZEWSKI, 2005).

Um esquema das equações químicas, normalmente, envolvidas na conversão da PMK em MDMA pelo método da aminação redutiva está ilustrado na Figura 7.

Figura 7: Esquema da síntese da MDMA a partir da PMK (piperonilmetilcetona) pelo método da aminação redutiva.

A conversão do reagente PMK no produto MDMA também pode ser realizada por outro método, conhecido como método de Leuckart, o qual apresenta como produto intermediário uma amida e não uma imina, como ocorre na aminação redutiva. Um esquema das equações químicas envolvidas nesta conversão pelo método de Leuckart está ilustrado na Figura 8. Ressalta-se que na produção ilegal de anfetamina, as reações de Leuckart são destacadamente as mais utilizadas pelos laboratórios clandestinos (SWIST, WILAMOWSKI & PARCZEWSKI, 2005).

Figura 8: Esquema da síntese da MDMA a partir da PMK (piperonilmetilcetona) pelo método de Leuckart.

Além desses, outros métodos de síntese da MDMA também se encontram descritos na literatura científica, apresentando em comum no reagente de partida, normalmente, a presença do grupo fenilmetilenodioxido

(SHULGIN, 1986; DAL CALSON, 1990; SHULGIN & SHULGIN, 1991; RENTON, COWIE & OON, 1993).

Um precursor de síntese da MDMA bastante citado na literatura é o safrol, uma vez que, além de apresentar o grupo fenilmetilenodioxí, também pode ser comercialmente encontrado. Neste método, conhecido por bromação do safrol, este precursor é convertido em MDMA sendo inicialmente bromado, produzindo o intermediário 3,4-metilenodioxifenil-2-bromopropano (MDPBP) que depois sofre, simplesmente, uma reação de substituição nucleofílica pela metilamina (SHULGIN & SHULGIN, 1991; GIMENO *et al.*, 2005; SWIST, WILAMOWSKI & PARCZEWSKI, 2005). Um esquema das equações químicas envolvidas nesta conversão pelo método da bromação do safrol está ilustrado na Figura 9.

Figura 9: Esquema da síntese da MDMA a partir do safrol pelo método da bromação.

A primeira síntese da MDMA, realizada na Alemanha pelo laboratório Merck® em 24 de dezembro de 1912 e patenteada em 16 de maio de 1914, descreve as duas etapas utilizadas no método da bromação, a partir do safrol e a partir do intermediário MDPBP, indicando a reação com amônia para síntese da 3,4-metilenodioxianfetamina (MDA) e com metilamina para a MDMA (SHULGIN, 1986; RENTON, COWIE & OON, 1993).

Cada método de síntese desenvolve impurezas características que, via de regra, contaminam o produto final. Devido ao aspecto ilegal e clandestino da síntese da principal substância ativa dos comprimidos de *ecstasy*, a MDMA, não se espera qualquer etapa de purificação final. Alguns autores relatam a análise dessas impurezas por cromatografia gasosa acoplada com espectrometria de massas (GC-MS) e as correlacionam com o método utilizado na síntese da MDMA. Enfatizam ainda, que cada método de síntese é preponderante em função da localização geográfica dos laboratórios, o que permite mapear a rota de tráfico e distribuição desses comprimidos, colaborando com as agências governamentais no combate às drogas ilícitas (GIMENO *et al.*, 2002; GIMENO *et al.*, 2005; SWIST, WILAMOWSKI & PARCZEWSKI, 2005; CHENG *et al.*, 2006).

2.7 Calorimetria exploratória diferencial (DSC – *Differential Scanning Calorimetry*) e termogravimetria (TG)

A aplicação de métodos termoanalíticos, em especial a DSC e a TG têm sido de fundamental importância no estudo de caracterização, desenvolvimento e controle de qualidade de produtos farmacêuticos (THOMPSON, 2000).

A calorimetria exploratória diferencial (DSC) é uma técnica de análise térmica que se baseia na diferença da energia envolvida em eventos endotérmicos (fusão, dessolvatação,...), representados por picos descendentes, e exotérmicos (cristalização, solvatação,...), por picos

ascendentes, comparando a amostra com um padrão de referência durante uma programação controlada de temperatura. Uma curva de DSC é registrada como fluxo de calor em função da temperatura (CLAS, DALTON & HANCOCK, 1999). Dessa forma, podem ser identificados os diferentes eventos térmicos ocorridos no intervalo de variação de temperatura previamente definido. A DSC pode ser aplicada em análises termodinâmicas de mudanças sofridas por uma substância durante seu aquecimento e permite estudos relacionados com pureza, estabilidade, interações, cristalização, polimorfismo e ponto de fusão (GIRON & GOLDBRONN, 1995; THOMPSON, 2000; MACHADO & MATOS, 2004).

Os ensaios por DSC também se destacam na identificação de formas polimórficas. Polimorfismo ocorre quando compostos com a mesma fórmula molecular apresentam diferentes arranjos cristalinos. Desse modo, embora a identidade química seja a mesma, os parâmetros físicos (ponto de fusão, densidade, solubilidade,...) são específicos para cada forma polimórfica, diferenciando-se, portanto, no ponto de fusão, densidade, solubilidade, estabilidade e até na biodisponibilidade (GIRON, 1995).

Hidratos, solvatos, dessolvatos e compostos amorfos são normalmente considerados como pseudo-polimorfos. A escolha da forma polimórfica adequada é fundamental para a estabilidade de uma formulação e sua identificação tem sido requerida pelas agências reguladoras do setor farmacêutico (YU, REUTZEL & STEPHENSON, 1998).

A técnica por DSC é frequentemente considerada de primeira escolha dentro da análise térmica, devido a sua facilidade de proporcionar

informações detalhadas sobre as propriedades físicas do analito. Estas informações, normalmente, não podem ser obtidas com tamanha precisão, nem de maneira tão rápida e fácil, por outra técnica analítica (CLAS, DALTON & HANCOCK, 1999).

A termogravimetria (TG) é uma técnica de análise térmica na qual a variação de massa da amostra (perda ou ganho) é determinada em função da temperatura e/ou tempo, enquanto a amostra é submetida a uma programação controlada de temperatura. Essa técnica possibilita conhecer as alterações que o aquecimento pode provocar na massa de substâncias químicas, permitindo estabelecer a faixa de temperatura na qual adquirem composição química fixa, definida e constante, além de determinar a temperatura na qual começam a se decompor. A TG possibilita, também, o acompanhamento do curso das reações de desidratação, oxidação, combustão, decomposição etc. Os experimentos para se avaliar as variações de massa de um dado material em função da temperatura são executados mediante uma termobalança (associação forno-balança) que deve permitir o trabalho sob as mais variadas condições experimentais (diversas atmosferas gasosas, diferentes massas de amostra, variadas razões de aquecimento e/ou condições isotérmicas em temperaturas específicas,...) (MATOS & MACHADO, 2004).

A técnica por TG é muito usada na avaliação de processos de dessolvatação e decomposição de substâncias. Estudos de comparação de estabilidade das estruturas cristalinas, também podem ser avaliados por esta técnica, pois em geral, quanto mais alta for a temperatura de decomposição

de um determinado composto, maior será a sua estabilidade à temperatura ambiente. É um método útil, também, para quantificação de conteúdo volátil de um sólido podendo ser usada como técnica para quantificação de umidade e distinção entre as formas solvatadas e anidras de um determinado composto (BRITTAİN, 1999).

Com o propósito de auxiliar a interpretação de uma curva TG, lança-se mão da termogravimetria derivada (DTG), que corresponde ao registro da curva TG onde a variação de massa é derivada em relação ao tempo (dm/dt) e/ou temperatura. Desse modo, é obtida uma nova curva que corresponde à derivada primeira da curva TG, passando agora a ser chamada de DTG. Nesta nova forma de apresentação gráfica, os degraus, da anterior curva TG, são substituídos por picos, que delimitam áreas proporcionais às alterações de massa sofrida pela amostra. A curva DTG apresenta as informações de uma forma mais facilmente visualizável (maior resolução) (MATOS & MACHADO, 2004).

2.8 Difratometria de raios X (DRX)

As radiações X, ou simplesmente, raios X, são radiações eletromagnéticas que, como tais, podem ser polarizadas, difratadas, refratadas e refletidas (FORMOSO, 1984).

Quando a excitação de um átomo conduz à remoção de um elétron de uma camada interna (K, L ou M), o átomo volta ao estado fundamental pelo retorno de um elétron de camadas mais externas para a interna anterior,

havendo, conseqüentemente, emissão de energia de radiação de comprimento de onda característico sob a forma de raios X. As radiações mais usadas na difratometria de raios X são as $K\alpha$, com comprimentos de onda compreendidos entre 0,56 e 2,29 Å (FORMOSO, 1984).

Os raios X, ao atingirem os átomos de um material, podem ser espalhados elasticamente (sem perda de energia), fenômeno chamado de dispersão ou espalhamento coerente. No espalhamento coerente, a onda espalhada tem direção definida, mesma fase e mesma energia em relação à onda incidente. Esse comportamento é denominado de “colisão elástica”. Cada átomo dispersa a radiação X produzindo um novo conjunto de ondas esféricas que se combinam e cuja resultante tem a direção da tangente comum a estas ondas. A combinação coerente das ondas dispersas é denominada difração. Portanto, a difração de raios X é resultante de dois fenômenos: espalhamento coerente e interferência construtiva (MOFFAT, PEARSALL & WULFF, 1972; FORMOSO, 1984; VAN VLACK, 1984).

Se os átomos que geram esse espalhamento estiverem arrançados de maneira ordenada, como em uma estrutura cristalina, apresentando entre eles distâncias próximas a do comprimento de onda da radiação incidente, pode-se verificar que as relações de fase entre os espalhamentos tornam-se periódicas e os efeitos da difração dos raios X passam a ser observados sob diversos ângulos (MOFFAT, PEARSALL & WULFF, 1972).

Considerando-se dois ou mais planos de uma estrutura cristalina, as condições para que ocorra a difração de raios X (interferência construtiva ou numa mesma fase) vão depender da diferença de caminho percorrida pelos

próprios raios X e, também, do comprimento de onda da radiação incidente. Esta condição é expressa pela lei de Bragg: $n \cdot \lambda = 2 \cdot d \cdot \sin\theta$ (Figura 10), onde “ λ ” corresponde ao comprimento de onda da radiação X incidente; “ n ” a um número inteiro (ordem de difração); “ d ” à distância interplanar para o conjunto de planos hkl (índice de Miller) da estrutura cristalina e “ θ ” ao ângulo de incidência dos raios X (medido entre o eixo incidente e os planos cristalinos) (MOFFAT, PEARSALL & WULFF, 1972; FORMOSO, 1984; VAN VLACK, 1984).

Figura 10: Representação esquemática da difração de raios X demonstrando a equação da Lei de Bragg.

Na equação de Bragg “ λ ” é conhecido, porque na difratometria de raios X se usa radiação de comprimento de onda pré-estabelecido, “ θ ” pode ser medido no difratograma e “ n ” é conhecido. Dessa forma, “ d ” passa a ser o único valor não determinado e, como as distâncias interplanares de um

cristal são características, um conjunto de valores de “d” pode identificá-lo (MOFFAT, PEARSALL & WULFF, 1972; FORMOSO, 1984).

O difratômetro, instrumento utilizado na análise de materiais por difratometria de raios X (DRX), pode identificar o modo característico (padrão difratométrico) como estes difratam os raios X de “ λ ” conhecido. A Figura 11 ilustra o arranjo básico do instrumento demonstrando os ângulos de incidência (θ) na amostra e de leitura (2θ) no detector.

Figura 11: Representação esquemática do difratômetro de raios X demonstrando os ângulos de incidência (θ) na amostra e de leitura (2θ) no detector.

Para a realização das medidas, a amostra é girada de um ângulo “ θ ”, enquanto o detector é girado de um ângulo “ 2θ ”. Quando a condição de Bragg é satisfeita é registrado um pico de sinal no detector. Sabendo-se os valores de “ 2θ ” e do comprimento de onda incidente (λ), pode-se determinar

o espaçamento entre os planos cristalinos (d) que difratam os raios X (FORMOSO, 1984).

Dentre os possíveis métodos de análise por difratometria de raios X (DRX), o método utilizando material policristalino é o mais usualmente aplicado. Em lugar do monocristal, a amostra é pulverizada, o que a torna constituída por um número “infinito de cristalitos”, com a possibilidade de, em diversas posições, existirem cristalitos obedecendo à equação de Bragg. À medida que o feixe de raios X gira em torno da amostra contendo esses cristalitos, a relação de Bragg passa a ser satisfeita quando os conjuntos de planos (hkl) dos inúmeros cristalitos submetidos aos raios X de “ λ ” conhecido se encontram sob o ângulo adequado “ θ ” (FORMOSO, 1984).

Os planos de difração e suas respectivas distâncias interplanares, bem como as densidades de átomos ao longo de cada plano cristalino, são características específicas e únicas de cada substância cristalina, da mesma forma como, também, o padrão difratométrico por ela gerado (equivalente a uma impressão digital) (VAN VLACK, 1984).

A principal aplicação da difratometria de raios X (DRX) refere-se à identificação de compostos cristalinos, sejam eles inorgânicos ou orgânicos. Permite identificar as fases cristalinas presentes numa amostra e, às vezes, é o único meio de determinar, entre possíveis polimorfos de uma substância, a forma predominante, como é, por exemplo, o caso do grafite e do diamante. A comprovação da formação de solvatos também é uma possibilidade oferecida pelo método (FORMOSO, 1984).

Objetivo e plano de trabalho

3 OBJETIVO E PLANO DE TRABALHO

O presente trabalho tem como objetivo realizar uma caracterização de comprimidos de *ecstasy* por meio da aplicação de técnicas físicas, químicas e físico-químicas no sentido de permitir a distinção entre diferentes lotes de apreensões.

Para atingir o objetivo desejado foram realizadas as seguintes análises em comprimidos de *ecstasy* provenientes de diversos lotes de diferentes apreensões:

- Caracterização física (logotipo, coloração, massa, diâmetro e espessura);
- Composição química das substâncias ativas por meio da quantificação da MDMA, identificação de substâncias análogas (MDEA, MDA, metanfetamina e anfetamina) e adulterantes (efedrina, pseudoefedrina, norefedrina e cafeína). Para tal fim foi utilizada a técnica de cromatografia em fase gasosa com detector seletivo de nitrogênio/fósforo (GC/NPD), pelo método validado por Lapachinske, Yonamine & Moreau (2004);

- Confirmação dos resultados da composição química por meio da técnica de cromatografia em fase gasosa acoplada à espectrometria de massas (GC-MS) com detector seletivo de massa (MSD) e ionização por impacto de elétrons;
- Perfil de dissolução *in vitro*;
- Comportamento térmico, empregando as técnicas da calorimetria exploratória diferencial (DSC – *Differential Scanning Calorimetry*) e termogravimetria (TG);
- Difratometria de raios X (DRX) empregando material policristalino.

Material e métodos

---

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Material

4.1.1 Equipamentos e acessórios

- Cromatógrafo em fase gasosa modelo 6890N (Agilent Technologies, Little Falls, EUA) com injetor *split/splitless* e detector específico de nitrogênio/fósforo. O equipamento foi acoplado ao computador e gerenciado pelo programa HP CORE *ChemStation*, *software* responsável pela integração e processamento dos cromatogramas;
- Espectrômetro de massas modelo 5972 com detector seletivo de massa (MSD) e ionização por impacto de elétrons (70 ev) associado a um cromatógrafo em fase gasosa modelo 6890N (GC-MS), ambos da Agilent Technologies (Little Falls, EUA) e injetor *split/splitless*. O equipamento foi acoplado ao computador e gerenciado pelo programa HP CORE *ChemStation*, *software* responsável pela integração e processamento dos cromatogramas;

- Coluna capilar HP – Ultra 2 (Hewlett – Packard, Little Falls, EUA) de sílica fundida (5% de fenilmetilsiloxano) com as seguintes dimensões: 25 m (comprimento) X 0,20 mm (diâmetro interno) X 0,33 μm (espessura do filme);
- Microseringa de 10 μL (Hamilton);
- Gases especiais para cromatografia em fase gasosa: ar sintético, hidrogênio e hélio (Air Products);
- Aparelho de dissolução (*Dissolution Tester*) modelo D – 800 (Logan Instruments, New Jersey, EUA);
- Espectrofotômetro de ultravioleta (*UV – VIS Spectrophotometer*) modelo DU – 640 (Beckman & Coulter, Fullerton, EUA);
- Calorímetro exploratório diferencial (DSC – *Differential Scanning Calorimeter*) modelo DSC – 50 (Shimadzu, Kyoto, Japão);
- Termobalança (TG) modelo TGA – 51 (Shimadzu, Kyoto, Japão);
- Equipamento de difratometria de raios X (DRX) modelo D – 5000 (Siemens/Brucker, Munique, Alemanha);
- Balança analítica modelo R200D (Sartorius, Goettingen, Alemanha) com precisão de $\pm 0,0001$ g;
- Banho de ultrassom modelo USC – 700 (Unique – Thorton, São Paulo, Brasil);

- Centrífuga Excelsa II modelo 206BL (Fanem, São Paulo, Brasil);
- Vórtex modelo AP – 56 (Phoenix, Araraquara, Brasil);
- Bloco de aquecimento com sistema de evaporação por vazão de nitrogênio modelo 18870 (Pierce, Rockford, EUA);
- Paquímetro com precisão de $\pm 0,05$ mm;
- Máquina fotográfica digital com resolução de 5.0 *megapixels*.

4.1.2 Soluções – padrão

- Soluções de MDMA, MDEA, MDA, metanfetamina, anfetamina, efedrina, pseudoefedrina, norefedrina e cafeína. Todas na forma de base-livre e concentração de 1 mg/mL, em metanol, obtidas da Cerilliant Corporation (Round Rock, EUA);
- Solução de difenilamina na forma de base-livre e concentração de 1 mg/mL, em metanol, obtida da Fisher Scientific (Pittsburg, EUA).

As soluções acima citadas foram devidamente armazenadas, conforme especificações dos fabricantes, sob temperatura entre 2 e 8 °C.

4.1.3 Reagentes e solventes

- Ácido clorídrico concentrado (HCl);

- Ácido sulfúrico concentrado (H_2SO_4);
- Bicarbonato de sódio (NaHCO_3);
- Hidróxido de potássio (KOH);
- Hidróxido de sódio (NaOH);
- Solução alcalinizante (pH=11): preparada a partir de 8,5 mL de solução saturada de NaHCO_3 + 1,5 mL de KOH 10 mol/L;
- Sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4);
- Anidrido trifluoracético (TFA);
- Acetato de etila;
- n-Hexano;
- Metanol;
- Água destilada.

Todos os reagentes e solventes acima citados, exceto a água destilada, foram obtidos da Merck® (Darmstadt, Germany) e utilizados em grau analítico de pureza.

4.1.4 Amostras de comprimidos de *ecstasy*

As amostras de comprimidos de *ecstasy* (n=90) foram recebidas em dois Grupos (I e II) e oriundas de 17 diferentes lotes de apreensões realizadas, entre 2000 e 2007, pela Polícia Civil do Estado de São Paulo.

Grupo I: Amostras cedidas pelo Denarc (Departamento de Investigações sobre Narcóticos).

- Um lote de 20 comprimidos (n=20).
- Seis lotes de 10 comprimidos (n=60).

Grupo II: Amostras cedidas pelo CEAP (Centro de Exames, Análises e Pesquisas) do IC (Instituto de Criminalística).

- 10 lotes de um comprimido (n=10).

Todas as amostras foram cedidas somente após a prévia autorização judicial do Magistrado responsável pelo inquérito dos respectivos lotes.

Uma fotografia (ampliada) de um exemplar de cada um dos 17 diferentes lotes de comprimidos de *ecstasy* está ilustrada na Figura 12.

4.1.5 Cristais de cloridrato de MDMA

Cristais de cloridrato de MDMA (MDMA.HCl), com grau de pureza 99,7%, determinado por DSC (conforme descrito no item 4.2.6.1) foram obtidos a partir da extração e cristalização da MDMA de comprimidos de *ecstasy* de um mesmo lote de apreensão (“Pés”), após serem quantificados pelo método padronizado e validado por Lapachinske, Yonamine & Moreau (2004), conforme descrito no item 4.2.2, onde foi verificada que a MDMA era a única substância ativa e sua concentração média de 34,4%.

- **Amostras do Grupo I:**

Lote – A: “Ferrari” (Bege)
ano de apreensão: 2000

Lote – B: “Armani” (Bege)
ano de apreensão: 2002

Lote – C: “Peixe” (Bege)
ano de apreensão: 2002

Lote – D: “Diamante (Marrom)
ano de apreensão: 2003

Lote – E: “Diamante” (Vermelho)
ano de apreensão: 2003

Lote – F: “Estrela” (Rosa)
ano de apreensão: 2003

Continua:

Lote – G: “Pés” (Branco)
ano de apreensão: 2005

- **Amostras do Grupo II:**

Lote – H: “Dólar” (Bege)
ano de apreensão: 2006

Lote – I: “Alien” (Bege)
ano de apreensão: 2006

Lote – J: “Indefinido” (Verde)
ano de apreensão: 2007

Lote – K: “Snoopy” (Esverdeado)
ano de apreensão: 2007

Continua:

Lote – L: “Rolex” (Esverdeado)
ano de apreensão: 2007

Lote – M: “Tulipa” (Verde)
ano de apreensão: 2007

Lote – N: “Maple” (Amarelo)
ano de apreensão: 2007

Lote – O: “Pisces” (Amarelado)
ano de apreensão: 2007

Lote – P: “Borboleta” (Azul)
ano de apreensão: 2007

Lote – Q: “Coroa” (Rosa)
ano de apreensão: 2007

Figura 12: Fotografia (ampliada) de um exemplar de cada um dos 17 diferentes lotes de comprimidos de ecstasy.

4.2 Métodos

4.2.1 Caracterização física dos comprimidos de *ecstasy*

Os comprimidos de *ecstasy* foram caracterizados mediante sua massa, diâmetro e espessura, além dos logotipos e coloração previamente registrados. Foram avaliados todos os 17 lotes, sendo que foram utilizados cinco comprimidos de *ecstasy* de cada um dos sete lotes do Grupo I (a média aritmética, o desvio padrão e o coeficiente de variação foram também calculados) e um comprimido de cada um dos 10 lotes do Grupo II (valor absoluto). Para a aferição da massa, foi utilizada balança analítica com precisão de $\pm 0,0001$ g e para o diâmetro e a espessura, um paquímetro com precisão de $\pm 0,05$ mm.

4.2.2 Quantificação da MDMA e identificação das substâncias análogas e possíveis adulterantes por cromatografia em fase gasosa e detector específico de nitrogênio/fósforo (GC/NPD)

4.2.2.1 Construção da curva de calibração no GC/NPD

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

Quatro pontos de concentração percentual foram determinados (20; 40; 60; e 80% de MDMA) partindo-se de uma solução-padrão de MDMA (100 µg/mL) e solução-padrão de difenilamina (10 µg/mL) como padrão interno (P.I.), com o volume final de cada ponto completado para 100 µL com metanol. Cada ponto da curva de calibração foi realizado em duplicata e foi utilizada a média aritmética dos resultados, conforme recomendado por Chasin, Chasin & Salvadori (1994).

O procedimento para a construção dessa curva de calibração está descrito na Tabela 4.

Tabela 4: Dados para a construção de curva de calibração para a quantificação cromatográfica da MDMA por GC/NPD.

Concentração*	MDMA (100 µg/mL)	P.I. (10 µg/mL)	Metanol
(%)	(µL)	(µL)	(µL)
20	10	50	40
40	20	50	30
60	30	50	20
80	40	50	10

(*Concentração percentual em massa calculada com base na alíquota de 5 mg de comprimido, respeitando a concentração percentual em massa de MDMA após as sucessivas diluições, conforme o procedimento analítico descrito no item 4.2.2.2)

O valor nominal das concentrações metanólicas de MDMA expresso em porcentagem foi plotado em função da razão de área obtida para os picos de MDMA e seu padrão interno, difenilamina, obtendo-se o coeficiente de correlação linear (R^2) e sua respectiva equação da reta.

4.2.2.2 Procedimento analítico

Todos os 17 lotes de amostras (Grupo I, $n=5/\text{lote}$ e Grupo II, $n=1/\text{lote}$) foram analisados segundo o método padronizado e validado por Lapachinske, Yonamine & Moreau (2004) de acordo com o procedimento:

- Cada comprimido foi inicialmente pesado, triturado e homogeneizado em gral de porcelana, sendo então, retirada uma alíquota de aproximadamente 5 mg, que foi dissolvida em 5 mL de metanol dentro de um tubo de centrífuga. Com o propósito de minimizar o erro proveniente da pesagem da alíquota de 5 mg, foi inserido um fator de correção (F): $F = 5/m$, definido como a razão entre 5 mg (valor ideal) e a massa (m) da alíquota efetivamente pesada em miligramas (valor real);
- Em seguida, o tubo de centrífuga foi submetido a um banho de ultrassom por um período de 10 minutos e logo após, centrifugado a 3000 rpm durante 5 minutos. Do sobrenadante, 50 μL foram transferidos para um balão volumétrico de 1 mL, juntamente com 50 μL de solução-padrão de difenilamina (padrão interno) de concentração 100 $\mu\text{g/mL}$, e o volume completado com metanol;
- Da solução final, 1 μL foi injetado no equipamento de cromatografia em fase gasosa com detector de nitrogênio/fósforo (GC/NPD).

Em todas as análises foram utilizadas as seguintes condições cromatográficas:

- Injetor: - temperatura: 270 °C.
                              - modo: *split*.
                              - razão de divisão: 1/40.
- Coluna: - vazão de hélio constante: 0,6 mL/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.
                              - vazão de ar sintético: 60 mL/min.
                              - vazão de hidrogênio: 3,0 mL/min.

A identificação da MDMA, das substâncias análogas (MDEA, MDA, metanfetamina e anfetamina) e possíveis adulterantes (efedrina, pseudoefedrina, norefedrina e cafeína) foram observadas pela presença de picos no cromatograma, cujo tempo de retenção relativo ao padrão interno (tempo de retenção do analito/tempo de retenção do padrão interno) era similar ao obtido em uma padronização prévia.

A concentração de MDMA em cada comprimido, expresso em termos percentuais, foi calculada com o auxílio de uma curva analítica previamente construída (item 4.2.2.1), a partir da razão de área (R): $R = A/PI \cdot F$, obtida entre o pico da MDMA (A) e o do padrão interno (P.I.), devidamente corrigida pelo fator (F): $F = 5/m$. A massa, em miligramas, de MDMA contida em cada comprimido também foi calculada.

4.2.3 Confirmação dos resultados por cromatografia em fase gasosa acoplada com espectrometria de massas (GC-MS)

Após a realização das análises cromatográficas por GC/NPD, cada amostra de comprimidos de *ecstasy* dos 17 lotes (Grupo I, n=5/lote e Grupo II, n=1/lote) foi submetida à análise por cromatografia em fase gasosa acoplada com espectrometria de massas (GC-MS), a fim de se obter uma confirmação inequívoca desses resultados.

O método partiu da solução final do procedimento analítico, descrito no item 4.2.2.2, para cada uma das amostras de comprimidos de *ecstasy* de cada lote e consistiu nas seguintes etapas:

- Foram retirados 50 μL da solução final, pronta para a injeção, e submetidos à evaporação total sob vazão de nitrogênio. O resíduo resultante foi ressuscitado com 50 μL de acetato de etila e submetido à derivatização com 50 μL de anidrido trifluoracético (TFA), sendo aquecido por 70 °C por 15 minutos;
- A solução resultante da derivatização foi, também, submetida à evaporação total sob vazão de nitrogênio. O resíduo resultante foi novamente ressuscitado com 50 μL de acetato de etila;
- Da solução final, 1 μL foi injetado no equipamento de cromatografia em fase gasosa acoplado com espectrometria de massas (GC-MS) com detector seletivo de massa (MSD) e ionização por impacto de elétrons (70 eV), operando no modo *full scan* (50 a 380 amu).

4.2.4 Perfil de dissolução *in vitro*

As curvas de percentual de substância ativa dissolvida *versus* tempo – perfil de dissolução – traçadas com um total de quatro comprimidos de cada lote do Grupo I foram realizadas no Laboratório de Farmacotécnica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP (FCF – USP).

4.2.4.1 Construção da curva de calibração no UV

A curva de calibração foi construída com cinco pontos em duplicata, partindo-se de uma solução-padrão de MDMA (1 mg/mL), para a obtenção das concentrações de 10; 20; 40; 80 e 100 µg/mL de MDMA, com o volume final de cada ponto completado para 1 mL de água destilada e submetido à leitura no espectrofotômetro de UV. O comprimento de onda ($\lambda=232$ nm) foi selecionado por ser aquele que melhor absorveu o padrão de MDMA em uma varredura, previamente realizada, no espectro UV.

O valor nominal das concentrações de MDMA foi plotado em função da intensidade de absorção (absorbância) no UV, obtendo-se o coeficiente de correlação linear (R^2) e sua respectiva equação da reta.

4.2.4.2 Procedimento analítico

O meio de dissolução empregado foi água destilada, para um volume de 1000 mL, sistema de agitação – pá, temperatura mantida constante em 37 °C ($\pm 0,5$ °C) e velocidade de agitação de 50 rpm.

Alíquotas de 10 mL foram coletadas do meio de dissolução decorridos 5; 10; 15; 20; 30; 45 e 60 minutos após o início do ensaio e centrifugadas por 15 minutos a 5.000 rpm. A cada coleta, o volume do meio foi reposto com água destilada à mesma temperatura. As concentrações foram aferidas no comprimento de onda de 232 nm com o auxílio de curva de calibração previamente construída (item 4.2.4.1).

O perfil de dissolução dos diferentes lotes do Grupo I foi traçado a partir da quantificação da MDMA nas cubas de dissolução, nos intervalos de tempo pré-estabelecidos. Os valores obtidos foram corrigidos, considerando-se as alíquotas retiradas e expressos na forma de gráficos de percentual de substância ativa dissolvida *versus* tempo.

4.2.5 Desenvolvimento de método para obtenção de cristais de cloridrato de MDMA a partir de comprimidos de ecstasy

Um método empregando a técnica de extração líquido-líquido (ELL) foi desenvolvido para obtenção de cristais de cloridrato de MDMA (MDMA.HCl) a partir de comprimidos de *ecstasy* de um mesmo lote de apreensão (“Pés”), após serem analisados pelo método padronizado e validado por Lapachinske, Yonamine & Moreau (2004), onde a MDMA foi a única substância ativa identificada e quantificada percentualmente e em massa total (mg), conforme procedimento analítico descrito no item 4.2.2.2 e cujo resultado está descrito na Tabela 5.

Um fluxograma do método desenvolvido está ilustrado na Figura 13.

Figura 13: Fluxograma do método utilizado na obtenção de cloridrato de MDMA (MDMA.HCl) a partir de comprimidos de ecstasy pertencentes ao mesmo lote de apreensão (“Pés”).

4.2.5.1 Cálculo do rendimento do método de obtenção de cristais de cloridrato de MDMA a partir de comprimidos de *ecstasy*

Em todos os ensaios relativos ao desenvolvimento do método analítico foram utilizados apenas comprimidos de *ecstasy* pertencentes ao mesmo lote de apreensão (“Pés”), onde a MDMA foi a única substância ativa identificada e quantificada percentualmente, conforme descrito no item 4.2.2.2. A partir desse dado e sabendo-se a massa total (mg) de cada comprimido, por meio de pesagem em balança analítica, a massa (mg) de MDMA (base livre) contida no comprimido utilizado no início de cada ensaio pode ser calculada.

Determinada a massa (mg) dos cristais de MDMA (cloridrato), também por meio de pesagem em balança analítica e, uma vez aplicado o fator de correção ($f=0,84$) à forma cloridrato, pode ser calculada a massa equivalente (mg) de MDMA (base livre) contida nos cristais e finalmente determinado o rendimento de cada ensaio realizado.

Esses respectivos cálculos estão representados nas equações a seguir:

– Cálculo da massa equivalente de MDMA (base livre):

$$m_1 = m_2 \cdot f$$

m_1 – massa equivalente (mg) de MDMA (base livre) nos cristais

m_2 – massa (mg) de MDMA (cloridrato) dos cristais

f – fator de correção ($f=0,84$)

– Cálculo do fator de correção:

$$f = M_1 / M_2$$

M_1 – massa molar da MDMA (base livre): 193,24 g/mol

M_2 – massa molar da MDMA (cloridrato): 229,75 g/mol

– Cálculo do rendimento do processo:

$$R = (m_1 / m_3) \cdot 100\%$$

m_1 – massa equivalente (mg) de MDMA (base livre) nos cristais

m_3 – massa (mg) de MDMA (base livre) no comprimido

4.2.6 Análise térmica

A caracterização termoanalítica dos cristais de cloridrato de MDMA, obtidos conforme descrito no item 4.2.5, e das amostras de *ecstasy* (três lotes do Grupo I: “Ferrari”, “Estrela” e “Pés”, $n=1/\text{lote}$ e todos os 10 lotes do Grupo II, $n=1/\text{lote}$) foi realizada com base nos ensaios por calorimetria exploratória diferencial (DSC), termogravimetria (TG) e termogravimetria derivada (DTG).

O estudo termoanalítico da mistura física dos cristais de cloridrato de MDMA/lactose, na proporção de 1:1, foi também realizado por DSC e TG.

Todos esses ensaios foram realizados no Laboratório de Análise Térmica Prof. Dr. Ivo Giolito do Instituto de Química da USP (IQ – USP).

4.2.6.1 Calorimetria exploratória diferencial (DSC – *Differential Scanning Calorimetry*)

As curvas DSC foram obtidas utilizando cadinhos de alumínio parcialmente fechados com aproximadamente 2 mg de amostra sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (100 mL/minuto) e razão de aquecimento de 10 °C/minuto, no intervalo de temperatura entre 25 e 500 °C.

Antes dos ensaios foram obtidas curvas em branco para avaliar a linha de base do sistema. O equipamento foi previamente calibrado com Índio ($T_{\text{fusão}}=156,6\text{ °C}$) e Zinco ($T_{\text{fusão}}=419,5\text{ °C}$) metálicos com pureza de 99,99%. Para o fluxo de calor empregou-se a entalpia de fusão do Índio metálico (28,7 J/g).

Para a determinação do ponto de fusão e da pureza dos cristais de cloridrato de MDMA, obtidos conforme descrito no item 4.2.5, utilizou-se as mesmas condições acima, exceto na razão de aquecimento que foi realizada a 2 °C/minuto, no intervalo de temperatura entre 25 e 160 °C.

4.2.6.2 Termogravimetria (TG)

As curvas TG/DTG foram obtidas utilizando cadinhos de platina com aproximadamente 12 mg de amostra sob atmosfera dinâmica de ar (50 mL/minuto) e razão de aquecimento de 10 °C/minuto, no intervalo de temperatura entre 25 e 700 °C.

Antes dos ensaios foram obtidas curvas em branco para avaliar a linha de base do sistema. A calibração do instrumento foi previamente verificada empregando-se uma amostra de oxalato de cálcio monoidratado com perdas de massas bem definidas.

4.2.7 Difratometria de raios X (DRX)

A caracterização difratométrica dos cristais de cloridrato de MDMA, obtidos conforme descrito no item 4.2.5, e das amostras de comprimidos de *ecstasy* (três lotes do Grupo I: “Ferrari”, “Estrela” e “Pés”, $n=1/\text{lote}$ e todos os 10 lotes do Grupo II, $n=1/\text{lote}$) foi realizada com base nos ensaios por difratometria de raios X (DRX).

Os difratogramas de raios X foram obtidos utilizando material policristalino e uma radiação eletromagnética de Cu-K α apresentando um comprimento de onda (λ) médio de 1,542 Å, operando com 40 KV e 40 μ A de tensão e corrente de tubo, respectivamente. A varredura foi feita no intervalo de leitura com ângulo variando entre 3 e 65° (2 θ) com um passo de 0,05° (2 θ) e 1 segundo/passo.

Todos esses ensaios foram realizados no Laboratório de Difratometria de Raios X do Instituto de Geociências da USP (IG – USP).

Resultados

---

5 RESULTADOS

5.1 Caracterização física dos comprimidos de *ecstasy*

Os valores relativos à massa, diâmetro e espessura das amostras de comprimidos de *ecstasy* pertencentes ao Grupo I (sete lotes) estão descritos na Tabela 5 e ao Grupo II (10 lotes) na Tabela 6.

5.2 Quantificação da MDMA e identificação das substâncias análogas e possíveis adulterantes por cromatografia em fase gasosa e detector específico de nitrogênio/fósforo (GC/NPD)

A Figura 14 ilustra a curva de calibração, obtida conforme descrito no item 4.2.2.1, para a quantificação da MDMA nas amostras de comprimidos de *ecstasy* e a Figura 15, um cromatograma obtido por GC/NPD.

A MDMA foi a única substância ativa encontrada em 16 dos 17 lotes analisados e em apenas um lote (Lote Q, Grupo II) foi encontrada, como única substância ativa, a clorofenilpiperazina (CPP). As substâncias análogas e os adulterantes pesquisados não foram encontrados. Os resultados podem ser visualizados nas Tabelas 5 (Grupo I) e 6 (Grupo II).

Tabela 5: Caracterização física e concentração de MDMA dos comprimidos de *ecstasy* pertencentes ao Grupo I.

Amostra	Logotipo	Massa (mg)	CV (%)	Diâmetro (mm)	CV (%)	Espessura (mm)	CV (%)	MDMA (mg)	CV (%)	MDMA (%)	CV (%)
	“Ferrari”	269 ± 5	1,8	9,2 ± 0,025	0,3	3,5 ± 0,2	5,7	93 ± 7	7,5	34,6 ± 2,3	6,6
	“Armani”	334 ± 7	2,1	8,6 ± 0,025	0,3	4,9 ± 0,2	4,7	99 ± 9	9,1	29,6 ± 2,1	7,1
	“Peixe”	287 ± 4	1,4	9,1 ± 0,025	0,3	3,8 ± 0,1	2,6	65 ± 6	9,2	22,6 ± 1,8	8,0
	“Diamante” (marrom)	156 ± 2	1,3	7,1 ± 0,025	0,4	3,2 ± 0,1	3,1	66 ± 4	6,1	42,3 ± 2,0	4,7
	“Diamante” (vermelho)	160 ± 3	1,9	7,1 ± 0,025	0,4	3,2 ± 0,1	3,1	66 ± 5	7,6	41,3 ± 2,3	5,6
	“Estrela”	242 ± 3	1,2	7,0 ± 0,025	0,4	4,8 ± 0,1	2,1	53 ± 5	9,4	21,9 ± 1,8	8,2
	“Pés”	273 ± 3	1,1	8,2 ± 0,025	0,3	4,4 ± 0,2	4,5	94 ± 4	4,3	34,4 ± 1,1	3,2

Resultados representados pela média aritmética ± desvio padrão e coeficiente de variação (CV) para n=5.

Tabela 6: Caracterização física e concentração de MDMA dos comprimidos de ecstasy pertencentes ao Grupo II.

Amostra	Logotipo	Massa (mg)	Diâmetro (mm)	Espessura (mm)	MDMA (mg)	MDMA (%)
	“Dólar”	247	8,0	4,5	71	28,7
	“Alien”	330	8,0	5,8	95	28,9
	“Indefinido”	317	8,4	5,5	104	32,9
	“Snoopy”	341	9,4	4,9	115	33,7
	“Rolex”	333	9,5	4,7	96	28,8
	“Tulipa”	321	9,2	4,4	92	28,7
	“Maple”	327	9,2	4,6	91	27,8
	“Pisces”	143	7,2	3,7	29	20,0
	“Borboleta”	310	7,8	5,4	62	20,1
	“Coroa”	279	8,8	3,8	CPP	CPP

Resultados representados pelo valor absoluto para n=1.

Figura 14: Curva de calibração, equação da reta e coeficiente de correlação linear (R^2) da MDMA em metanol, para a quantificação por GC/NPD.

Figura 15: Cromatograma por GC/NPD de uma das amostras (Grupo: I) de comprimidos de ecstasy.

5.3 Confirmação por cromatografia em fase gasosa acoplada com espectrometria de massas (GC-MS)

As análises por GC-MS, conforme descrito em 4.2.3, confirmaram todos os resultados obtidos por GC/NPD. As Figuras 16 e 17 ilustram, respectivamente, os espectros de fragmentação da MDMA e da clorofenilpiperazina (CPP) derivatizadas com anidrido trifluoracético, com índice de similaridade sempre acima de 98%, quando comparados com os respectivos espectros padrão de cada substância.

Figura 16: Espectro de fragmentação de massa da MDMA derivatizada com anidrido trifluoracético de uma das amostras (Grupo: I) de comprimidos de *ecstasy*.

Figura 17: Espectro de fragmentação de massa da CPP derivatizada com anidrido trifluoracético da amostra (Grupo: II) referente ao lote Q ("Coroa").

5.4 Perfil de dissolução *in vitro*

Para traçar o perfil de dissolução *in vitro* nas amostras de comprimidos de *ecstasy* uma curva de calibração foi previamente construída, conforme descrito no item 4.2.4.1, e está ilustrada na Figura 18.

Os valores individuais obtidos para cada ensaio (n=4) dos sete lotes de comprimidos de *ecstasy* do Grupo I com os respectivos coeficientes de variação (CV) nos tempos estabelecidos para o perfil de dissolução *in vitro* estão descritos na Tabela 7.

Os perfis de dissolução *in vitro* dos lotes cujos CV foram menores que 10% em todos os pontos analisados estão ilustrados na Figura 19 (Lote “Estrela” e Lote “Pés”).

Figura 18: Curva de calibração da intensidade de absorção no UV ($\lambda=232$ nm) da MDMA em água destilada, equação da reta e o coeficiente de correlação (R^2).

Tabela 7: Perfil de dissolução *in vitro* para cada ensaio (n=4) dos sete lotes de comprimidos de ecstasy pertencentes ao Grupo I expresso em percentual de dissolução e respectivos coeficientes de variação (CV). (A média aritmética foi calculada para valores de CV menores que 10% em todos os pontos analisados).

Comprimido “Ferrari” (Bege) – Lote (A)

tempo(min)	Q1(%)	Q2(%)	Q3(%)	Q4(%)	CV(%)
0	0,1	0,1	0,1	0,1	0
5	35,3	88,3	21,0	24,8	53,0
10	70,5	97,6	30,0	36,7	58,5
15	92,6	98,1	35,9	44,6	63,6
20	96,2	99,0	48,0	53,6	53,9
30	98,4	99,4	61,1	66,9	40,3
45	99,1	99,8	76,9	80,5	23,9
60	99,8	100,2	91,4	82,8	14,8

Comprimido “Armani” (Bege) – Lote (B)

tempo(min)	Q1(%)	Q2(%)	Q3(%)	Q4(%)	CV(%)
0	0,1	0,1	0,1	0,1	0
5	80,4	91,7	22,7	26,4	71,0
10	82,2	94,6	29,9	39,1	62,2
15	85,4	98,0	35,4	47,5	58,0
20	87,5	99,3	41,6	57,1	50,8
30	90,5	100,1	51,0	70,1	40,1
45	91,1	100,2	73,7	85,7	18,3
60	93,6	100,2	79,9	89,2	14,2

Comprimido “Peixe” (Bege) – Lote (C)

tempo(min)	Q1(%)	Q2(%)	Q3(%)	Q4(%)	CV(%)
0	0,1	0,1	0,1	0,1	0
5	26,4	22,5	22,6	23,2	3,1
10	37,0	31,3	31,9	41,0	8,5
15	45,9	38,7	39,3	42,5	5,9
20	54,7	44,0	46,0	51,3	9,2
30	65,5	52,0	56,2	60,1	10,0
45	77,1	60,5	65,2	72,3	13,6
60	85,6	66,7	71,9	88,1	20,2

Comprimido “Diamante” (Marrom) – Lote (D)

tempo(min)	Q1(%)	Q2(%)	Q3(%)	Q4(%)	CV(%)
0	0,1	0,1	0,1	0,1	0
5	33,8	31,0	25,2	29,6	5,7
10	46,6	43,6	37,6	38,2	8,3
15	58,3	53,0	46,6	50,7	8,1
20	65,9	59,2	53,3	56,6	8,8
30	76,6	68,9	63,6	66,8	8,7
45	91,5	84,5	75,6	82,6	10,3
60	100,1	93,3	83,9	86,0	13,5

Comprimido “Diamante” (Vermelho) – Lote (E)

tempo(min)	Q1(%)	Q2(%)	Q3(%)	Q4(%)	CV(%)
0	0,1	0,1	0,1	0,1	0
5	20,6	23,3	22,0	22,6	1,8
10	29,9	32,7	30,2	31,4	2,3
15	36,9	39,9	36,7	38,6	2,8
20	41,1	46,4	42,5	44,5	4,2
30	52,1	60,5	53,0	55,6	6,3
45	68,3	85,2	73,9	76,1	10,9
60	79,7	96,0	79,6	89,1	14,9

Comprimido “Estrela” (Rosa) – Lote (F)

tempo(min)	Q1(%)	Q2(%)	Q3(%)	Q4(%)	média(%)	CV(%)
0	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0
5	19,9	18,2	17,1	16,5	17,9	2,6
10	26,4	24,1	23,4	20,4	23,6	3,8
15	31,2	28,7	27,9	23,4	27,8	5,0
20	35,5	33,2	32,8	27,7	32,3	5,2
30	41,3	38,6	38,8	32,4	37,8	6,1
45	50,7	49,3	51,0	43,1	48,5	6,2
60	59,1	59,3	61,0	50,3	57,4	8,2

Comprimido “Pés” (Branco) – Lote (G)

tempo(min)	Q1(%)	Q2(%)	Q3(%)	Q4(%)	média(%)	CV(%)
0	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0
5	19,7	18,5	19,0	20,8	19,5	1,7
10	26,3	25,6	27,9	27,3	26,8	1,9
15	31,9	32,4	32,5	31,6	32,1	0,8
20	39,5	37,2	38,8	38,1	38,4	1,7
30	49,1	50,8	49,7	48,9	49,6	1,4
45	64,6	71,9	68,2	71,4	69,0	6,0
60	89,0	88,5	87,9	89,7	88,8	1,3

Figura 19: Perfis de dissolução de dois lotes de comprimidos de ecstasy pertencentes ao Grupo I (“Estrela” e “Pés”) expressos em percentual de liberação *versus* tempo. (Valores médios obtidos de quatro comprimidos por lote com um CV menor que 10% em todos os pontos analisados).

5.5 Rendimento do método de obtenção de cristais de cloridrato de MDMA a partir de comprimidos de *ecstasy*

O método desenvolvido para a extração e cristalização da MDMA a partir de comprimidos de *ecstasy* apresentou um rendimento de 95%.

5.6 Análise térmica

5.6.1 Determinação da pureza dos cristais de cloridrato de MDMA por DSC

A Figura 20 ilustra a endoterma de fusão do cloridrato de MDMA (MDMA.HCl) obtida numa razão de aquecimento de 2 °C/minuto e revela uma pureza de 99,7%.

Figura 20: Curva DSC dos cristais de cloridrato de MDMA (MDMA.HCl) sob atmosfera de N₂ (100 mL/min) e razão de aquecimento de 2 °C/min, evidenciando o evento de fusão e a pureza, com auxílio do *software* TA 50.

5.6.2 Caracterização termooanalítica dos cristais de cloridrato de MDMA

A curva DSC dos cristais de cloridrato de MDMA (Figura 21) demonstra um evento endotérmico inicial de baixa intensidade na faixa de temperatura de 40 a 80 °C, com temperatura de pico (T_{pico}) em 63,6 °C e com um consumo de energia de 15,2 J/g. O segundo evento endotérmico ocorre na faixa de temperatura de 130 a 170 °C, com T_{pico} em 149,4 °C e com um consumo de energia de 85,0 J/g. O processo de decomposição térmica tem início na temperatura de 216 °C, sendo evidenciado por três eventos consecutivos: o primeiro, exotérmico, na faixa de temperatura de 216 a 308 °C ($\Delta H=256,0$ J/g) com T_{pico} em 281,3 °C; o segundo, endotérmico, ($T_{\text{pico}}=335,3$ °C) e o terceiro, exotérmico ($T_{\text{pico}}=360,7$ °C).

A curva termogravimétrica dos cristais de cloridrato de MDMA (Figura 22) apresenta quatro eventos bem definidos. O primeiro entre 100 e 324 °C com perda de massa (Δm_1) de 28,1%; o segundo entre 324 e 425 °C com $\Delta m_2=39,5\%$ e o terceiro, entre 425 e 490 °C com $\Delta m_3=8,7\%$. O último evento está relacionado à carbonização e eliminação do material carbonáceo, na faixa de 490 a 650 °C com perda de massa de 22,8%.

A Figura 23 ilustra a sobreposição das curvas DSC e TG/DTG dos cristais de cloridrato de MDMA (MDMA.HCl).

Figura 21: Curva DSC dos cristais de cloridrato de MDMA (MDMA.HCl) sob atmosfera de N₂ (100 mL/min) e razão de aquecimento de 10 °C/min.

Figura 22: Curvas termogravimétrica e derivada primeira (TG/DTG) dos cristais de cloridrato de MDMA (MDMA.HCl) sob atmosfera de ar (50 mL/min) e razão de aquecimento de 10 °C/min.

Figura 23: Sobreposição das curvas DSC e TG/DTG dos cristais de cloridrato de MDMA (MDMA.HCl) sob atmosfera de N₂ (100 mL/min) e de ar (50 mL/min), respectivamente, e razão de aquecimento de 10 °C/min.

5.6.3 Mistura física dos cristais de cloridrato de MDMA/lactose na proporção de 1:1

As Figuras 24 e 25 ilustram as curvas DSC e TG, respectivamente, da lactose, dos cristais de cloridrato de MDMA (MDMA.HCl) e da mistura física de lactose/cristais de cloridrato de MDMA.HCl na proporção de 1:1. A curva DSC da lactose demonstra um evento endotérmico na faixa de temperatura de 90 a 160 °C ($T_{\text{pico}}=146,3$ °C) e um pequeno evento exotérmico entre 160 e 190 °C ($T_{\text{pico}}=170,5$ °C). Acima de 190 °C ocorrem dois eventos endotérmicos ($T_{\text{pico}}=217,2$ °C e $T_{\text{pico}}=239,3$ °C). A curva DSC da mistura física revela que houve alteração de seu perfil termoanalítico em relação aos seus componentes individuais.

Figura 24: Curvas DSC da lactose, cristais de cloridrato de MDMA (MDMA.HCl) e mistura física lactose/cristais de MDMA.HCl (1:1) sob atmosfera de N₂ (100 mL/min) e razão de aquecimento de 10 °C/min.

Figura 25: Curvas TG da lactose, cristais de cloridrato de MDMA (MDMA.HCl) e mistura física lactose/cristais de MDMA.HCl (1:1) sob atmosfera de ar (50 mL/min) e razão de aquecimento de 10 °C/min.

5.6.4 Comportamento térmico e difratométrico das amostras de comprimidos de *ecstasy*

Os comportamentos térmicos e difratométricos das amostras de *ecstasy* (três lotes do Grupo I: “Ferrari”, “Estrela” e “Pés” e de todos os 10 lotes do Grupo II) estão agrupados conforme perfis semelhantes ou distintos.

Desta forma, a Figura 26 ilustra as curvas DSC dos grupos de amostras de comprimidos de *ecstasy* que apresentam perfis semelhantes (“Ferrari” e “Pés”; “Maple” e “Tulipa”; “Snoopy” e “Indefinido”; “Pisces” e “Estrela”) juntamente com as curvas DSC dos cristais de MDMA.HCl e da mistura física de lactose/cristais de MDMA.HCl (1:1). A Figura 27 ilustra as curvas TG correspondentes. Os difratogramas de raios X desses mesmos grupos de amostras estão ilustrados na Figura 28.

A Figura 29 ilustra as curvas DSC das amostras que apresentaram perfis distintos (“Dólar”, “Alien”, “Rolex”, “Borboleta”) juntamente com as curvas DSC dos cristais de MDMA.HCl e da mistura física de lactose/cristais de MDMA.HCl (1:1). A Figura 30 ilustra as curvas TG correspondentes. Os difratogramas de raios X dessas mesmas amostras estão ilustrados na Figura 31.

A Figura 32 ilustra a curva DSC da amostra “Coroa” (substância ativa: CPP), juntamente com as curvas DSC da lactose e da mistura física de lactose/cristais de MDMA.HCl (1:1). A Figura 33 ilustra as curvas TG correspondentes, enquanto que a Figura 34 ilustra o difratograma de raios X dessa mesma amostra, juntamente com o da lactose.

Figura 26: Curvas DSC dos grupos de amostras com perfis semelhantes, cristais de MDMA.HCl e mistura física lactose/cristais de MDMA.HCl (1:1) sob atmosfera de N_2 (100 mL/min) e razão de aquecimento de $10\text{ }^{\circ}\text{C/min}$.

Figura 27: Curvas TG dos grupos de amostras com perfis semelhantes, cristais de MDMA.HCl e mistura física lactose/cristais de MDMA.HCl (1:1) sob atmosfera de ar (50 mL/min) e razão de aquecimento de $10\text{ }^{\circ}\text{C/min}$.

Continua:

Figura 28: Difrátogramas de raios X dos grupos de amostras com perfis semelhantes ("Ferrari" e "Pés"; "Maple" e "Tulipa"; "Snoopy" e "Indefinido"; "Pisces" e "Estrela").

Figura 29: Curvas DSC das amostras com perfis distintos, cristais de MDMA.HCl e mistura física lactose/cristais de MDMA.HCl (1:1) sob atmosfera de N_2 (100 mL/min) e razão de aquecimento de 10 °C/min.

Figura 30: Curvas TG das amostras com perfis distintos, cristais de MDMA.HCl e mistura física lactose/cristais de MDMA.HCl (1:1) sob atmosfera de ar (50 mL/min) e razão de aquecimento de 10 °C/min.

Figura 31: Difrátogramas de raios X das amostras com perfis distintos ("Dólar", "Alien", "Rolex", "Borboleta").

Figura 32: Curvas DSC da amostra "Coroa" (substância ativa: CPP), lactose e mistura física lactose/cristais de MDMA.HCl (1:1) sob atmosfera de N_2 (100 mL/min) e razão de aquecimento de 10 $^\circ\text{C}/\text{min}$.

Figura 33: Curvas TG da amostra “Coroa” (substância ativa: CPP), lactose e mistura física lactose/cristais de MDMA.HCl (1:1) sob atmosfera de ar (50 mL/min) e razão de aquecimento de 10 °C/min.

Figura 34: Difratomogramas de raios X da amostra “Coroa” (substância ativa: CPP) e lactose.

Discussão

---

6 DISCUSSÃO

O desenvolvimento atual do crime organizado na área do tráfico de drogas é tema de grande interesse para a segurança nacional e internacional. O combate a esse tipo de atividade ilícita também deve ter boa organização, exigindo inteligência, estratégia e, sobretudo, união de forças e conhecimentos, primordialmente entre as instituições governamentais responsáveis pela prevenção/repressão e as instituições científicas detentoras de conhecimentos tecnológicos e científicos nessa área de atuação (ESSEIVA *et al.*, 2007).

Uma ferramenta inestimável no combate ao tráfico de drogas é a possibilidade de se estabelecer conexões entre lotes de amostras apreendidas em diferentes épocas e/ou locais a uma origem comum de produção clandestina. Na literatura especializada, esta metodologia é conhecida como *drug profiling*, isto é, a caracterização física e/ou química de amostras apreendidas no sentido de fornecer informações sobre os estágios típicos da produção (WEYERMANN *et al.*, 2008).

Especificamente tratando-se de comprimidos de *ecstasy*, suas características físicas (forma, logotipo, coloração, massa, diâmetro, espessura, etc.) são geradas durante o processo de compressão e podem fornecer informações complementares ao perfil de impurezas orgânicas, que

são formadas durante o processo de síntese da substância ativa (WADDELL-SMITH, 2007).

Comprimidos apreendidos de lotes diferentes apresentando o mesmo logotipo impresso nem sempre apresentam a mesma composição química. A popularização de um logotipo entre os comprimidos pode resultar em uma rápida reprodução pelos demais fabricantes clandestinos, caracterizando uma franca falsificação dentro desse próprio mercado ilícito. No norte da Irlanda, por exemplo, foi observado e relatado por Bell *et al.* (2003) que 90% dos comprimidos de *ecstasy* apreendidos durante um ano apresentavam o logotipo *Mitsubishi* impresso, embora não fossem todos originários do mesmo produtor.

Em outra pesquisa, realizada em Israel durante os anos de 2001 a 2003, Levy *et al.* (2007) concluíram que o tempo médio de aparecimento no mercado ilícito de um logotipo habitual em comprimidos de *ecstasy* (definido como aquele que apareceu no mínimo em 200 apreensões independentes) foi de aproximadamente 9 meses.

Os resultados desses estudos mostram que o logotipo de um comprimido proveniente de um lote de apreensão não é um parâmetro confiável nem duradouro para se estabelecer vínculos com a composição química ou a origem da produção.

Recentemente, porém, Marquis *et al.* (2008) demonstraram que a massa, o diâmetro, a espessura e a presença de sulco (vinco) nos comprimidos de *ecstasy* são características físicas capazes de discriminar

amostras provenientes de diferentes apreensões e, portanto, confiáveis e relevantes do ponto de vista da inteligência forense.

Com relação à obtenção do perfil de impurezas orgânicas, tomando-se como base a determinação dos subprodutos, intermediários e precursores, a sua importância reside na capacidade de identificação dos diferentes métodos de síntese empregados nos laboratórios clandestinos para sintetizar a MDMA, uma vez que cada lote apreendido tem seu padrão característico de impurezas (WEYERMANN *et al.*, 2008).

Um estudo recente realizado por Buchanan *et al.* (2008) propôs uma nova abordagem para discriminar a via sintética utilizada na produção dos comprimidos de *ecstasy*, por meio da análise de abundância dos isótopos ^{13}C , ^{15}N e ^2H em amostras de MDMA sintetizadas experimentalmente.

Análises baseadas nos excipientes dos comprimidos como corantes (GOLDMANN, 2004), açúcares, ácidos graxos (BAER & MARGOT, 2007) lactose e celulose (BAER, GURNY & MARGOT, 2007) assim como no tipo e concentração de excipiente usado e/ou grau de hidratação da MDMA (BELL *et al.*, 2000, 2003) também têm sido empregadas para a caracterização química da amostra.

Dentro dessa perspectiva, a proposta do presente trabalho, inovadora e original, foi empregar a análise térmica (DSC/TG) e a difratometria de raios X (DRX) como ferramentas capazes de estabelecer conexões entre as diferentes apreensões de *ecstasy*. Também foi realizada a caracterização física de todos os comprimidos, bem como a identificação/quantificação das

substâncias ativas, além do perfil de dissolução para algumas amostras, com a finalidade de fornecer dados complementares.

Para a realização do presente trabalho, a princípio foi planejada a análise de 20 comprimidos de *ecstasy* provenientes de 10 diferentes lotes, pois a intenção era analisar vários comprimidos de um mesmo lote para os ensaios previstos. Porém, o maior óbice para a pesquisa científica dessa droga de abuso consistiu no trâmite jurídico/burocrático para a obtenção de amostras de diferentes lotes apreendidos pela polícia e na quantidade requerida. Inicialmente, a aquisição só foi possível por meio de autorização judicial de cada processo criminal envolvido; posteriormente, os juízes indeferiram as novas solicitações. Dessa forma, ficou constituído o Grupo I: um lote com 20 comprimidos e seis lotes com 10 comprimidos. Para aumentar o número de lotes de amostras, foi necessário solicitar ao CEAP do Instituto de Criminalística, que pôde ceder apenas um comprimido por lote, restringindo, assim, a quantidade de amostras inicialmente pretendida. Portanto, o Grupo II constituiu-se de 10 lotes com um comprimido cada.

Um exemplar de cada um dos lotes de comprimidos analisados (Grupo: I e Grupo: II) foi fotografado, conforme ilustrado na Figura 12, exibindo os mais variados logotipos e colorações. Todos eles apresentaram um logotipo impresso e, em apenas um lote, não foi possível identificar o desenho; sendo, portanto, denominado de “Indefinido” (Lote J). O mesmo logotipo “Diamante” foi compartilhado por dois lotes de comprimidos (Lotes D e E), porém, apresentando diferentes colorações. Esse fato é comum no tráfico ilícito; por exemplo, Cheng *et al.* (2006) estudaram comprimidos

apreendidos em Hong Kong no período de 2000 a 2001 e observaram que vários continham o mesmo logotipo mas com cores diferentes, da mesma forma que Teng *et al.* (2006) em Taiwan, de 2002 a 2005 e Giraudon & Bello (2007), na França, de 1999 a 2004.

Quanto à popularidade dos logotipos impressos nos comprimidos de *ecstasy* analisados comparados com os da literatura, o logotipo “Pés” foi um dos mais frequentes, tendo sido encontrado, no mínimo, em 200 apreensões independentes em Israel durante os anos de 2001 a 2003 (LEVY *et al.*, 2007). Dentre outros logotipos, também comumente encontrados, destacam-se: “Ferrari”, “Rolex”, “Mitsubishi”, “Borboleta” e “Maple” (BELL *et al.*, 2003; TENG *et al.*, 2006; GIRAUDON & BELLO, 2007).

A caracterização física das amostras, relativas à massa, diâmetro e espessura foi realizada em todas as amostras, sendo que para o Grupo I foi resultante dos valores médios obtidos de cinco comprimidos de cada lote (n=5) e para o Grupo II, o “n” foi igual a um, em razão da escassez do material, conforme já previamente relatado (Tabelas 5 e 6). Todos esses resultados foram confrontados com os relatados por Marquis *et al.* (2008) onde laboratórios de sete países participantes (Finlândia, Holanda, República Tcheca, França, Alemanha, Suíça e Estados Unidos) analisaram 80 apreensões de *ecstasy* efetuadas em seus respectivos países (n=560) no período de 1996 a 2004 e realizaram esses mesmos ensaios, utilizando um n=5, com o propósito de armazenar seus resultados em um banco de dados, sob uma perspectiva de inteligência forense.

A distribuição dos valores de diâmetro das 560 amostras conforme descrita por Marquis *et al.* (2008) foi trimodal: 7, 8 e 9 mm e com valores de coeficiente de variação (CV) muito baixos, $CV < 1\%$. Esses resultados podem ser explicados pelo fato de que o diâmetro é um parâmetro fixo para uma mesma matriz utilizada em uma máquina de compressão. Esses resultados estão em consonância com os obtidos no presente trabalho, cujos valores médios variaram de 7,0 a 9,5 mm e o $CV < 0,5\%$. A título de esclarecimento, estabeleceu-se como desvio padrão o erro inerente ao próprio instrumento, que é a metade da menor divisão ($\pm 0,025$ mm), uma vez que não houve variação nas leituras, dentro de cada lote, nas diversas medidas realizadas pelo paquímetro.

A distribuição dos valores de massa e espessura das 560 amostras, conforme descrita por Marquis *et al.* (2008), foi ampla e claramente contínua, apresentando uma variação abaixo de 5% para ambos os casos. Esses resultados também foram semelhantes aos obtidos no presente trabalho. A variação dos valores das massas foi de 143 a 341 mg e com exceção do lote (B) que atingiu o CV máximo de 2,1%, os demais valores foram todos inferiores a 2% (Tabela 5). A variação dos valores das espessuras foi de 3,2 a 5,8 mm e com exceção do lote (A) que atingiu o CV máximo de 5,7%, os demais valores foram todos inferiores a 4,8% (Tabela 5). Segundo Marquis *et al.* (2008), a variabilidade da massa e espessura, dentro de um mesmo lote de apreensão, é ligeiramente maior que a do diâmetro, devido, principalmente, ao processo de fabricação não homogêneo e à friabilidade dos comprimidos.

Realizada a caracterização física, analisou-se a composição química das substâncias ativas por meio da quantificação da MDMA e identificação das substâncias análogas e/ou possíveis adulterantes em todos os 17 lotes de amostras (Grupo: I, n=5/lote; Grupo: II, n=1/lote), conforme método validado por Lapachinske, Yonamine & Moreau (2004) e descrito em 4.2.2.2. Esse método apresenta limite de detecção 1,5%, limite de quantificação 3%, linearidade no intervalo dinâmico de 3 a 100%, precisão intra e interensaio com CV<6,0% e especificidade.

A curva de calibração previamente construída para a quantificação da MDMA, conforme descrito no item 4.2.2.1 e ilustrada na Figura 14, garantiu linearidade no intervalo dinâmico de 20 a 80% de MDMA, apresentando coeficiente de correlação linear (R^2) maior que 0,99.

Os resultados mostraram que a MDMA foi a única substância ativa (confirmada por GC-MS) encontrada em 16 dos 17 lotes de comprimidos de *ecstasy* analisados. Apreensões de *ecstasy*, cujos comprimidos contenham apenas MDMA como substância ativa, também têm sido relatadas na literatura. Teng *et al.* (2006) descreveram que de 67 a 71% dos comprimidos apreendidos anualmente em Taiwan continham somente MDMA, no período de 2002 a 2005. O Sistema Nacional Francês de Identificação de Drogas e outras Substâncias (SINTES) coletou de 1999 a 2004, 7.004 comprimidos, sendo que 82% (5.743) continham MDMA e desses, 83% (4.767) continham somente MDMA (GIRAUDON & BELLO, 2007).

Apenas o lote (Q), pertencente ao Grupo II, apresentou como única substância ativa (confirmada por GC-MS) a clorofenilpiperazina (CPP). A

CPP pode ser encontrada na forma de três isômeros planos de posição: orto (oCPP), meta (mCPP) e para (pCPP). Dentre eles, a mCPP é um composto que tem sido bastante usado na psiquiatria para testar a função serotoninérgica (KAHN & WETZLER, 1991) devido a sua grande afinidade pelos receptores e transportadores de serotonina. Pertence à classe das piperazinas e desde 2004 passou a ser encontrada no mercado negro de substâncias ilícitas na Europa (LECOMPTE, EVRARD & ARDITTI, 2006). Por agirem de forma semelhante à MDMA, piperazinas têm sido detectadas em comprimidos (comercializados como *ecstasy*) de drogas estimulantes sintéticas, associadas com, ou às vezes até substituindo, a MDMA (DE BOER *et al.*, 2001). Segundo registros da Polícia Federal, comprimidos contendo a oCPP, a mCPP e a pCPP, assim como também, outras piperazinas, têm sido apreendidos no Brasil a partir de 2006 (uma unidade). Esse número aumentou consideravelmente, em 2007 (18 unidades) e até julho de 2008 (1.220 unidades), pois não havia restrição de legislação nacional que proibia seu consumo. No entanto, em novembro de 2008, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) incluiu a substância clorofenilpiperazina, na forma de seus sais e isômeros, na lista de substâncias psicótropas, de uso proibido no Brasil (lista F2 da Portaria SVS/MS 344/98), levando em consideração a recomendação do Departamento de Polícia Federal, uma vez que essa substância estava sendo utilizada como droga de abuso (MALDANER, 2009).

Com relação ao coeficiente de variação (CV) obtido na determinação da massa (mg) de MDMA por comprimido, em cada um dos lotes

pertencentes ao Grupo I (n=5), os resultados mostraram valores variando de 4,3 a 9,4% (Tabela 5). Comparando essa variação com o desvio padrão relativo em relação à concentração de fármaco em formas farmacêuticas sólidas, que deve ser menor ou igual a 6%, de acordo com os critérios recomendados pela Farmacopéia Americana (UNITED States Pharmacopoeia, 2005), apenas o lote “Pés” obedeceu a esse critério. Quanto aos demais, indicaram uma falta de homogeneidade entre a substância ativa e os diversos excipientes, para a obtenção da mistura final a ser submetida à compressão.

A massa de MDMA por comprimido, encontrada entre os 16 dos 17 lotes analisados, variou de 29 a 115 mg ou, considerando o seu teor por comprimido, de 20,0 a 42,3%. Esses resultados demonstraram uma grande variação na concentração de MDMA, o que está de acordo com o encontrado na literatura (TENG *et al.*, 2006; GIRAUDON & BELLO, 2007).

A dissolução *in vitro* é uma técnica interessante para determinar a velocidade com que um comprimido pode ser dissolvido em determinado meio de dissolução, avaliando o seu desempenho na liberação da substância ativa (CARSTENSEN, 1998; DE MAESSCHALK *et al.*, 2001).

Ensaio de dissolução estão incluídos na legislação brasileira desde a introdução dos medicamentos genéricos, em 1999, pois assumem um papel fundamental na comprovação da qualidade da equivalência, exigida para a obtenção do registro de um medicamento. O ensaio de dissolução *in vitro* deve ser um método discriminativo capaz de detectar mudanças na formulação, no processo de fabricação e nas características físico-químicas

do fármaco, uma vez que estas alterações podem afetar a biodisponibilidade da substância ativa e o desempenho *in vivo* do produto.

Devido a manufatura do *ecstasy* ser realizada em laboratórios clandestinos, sem estar sujeita a um controle de qualidade, e pelo fato das características físico-químicas da MDMA, formulação e equipamentos empregados serem capazes de influenciar a liberação da substância ativa, a realização de um ensaio de dissolução *in vitro* nos lotes de comprimidos apreendidos pode ser útil para avaliar o impacto de excipientes, da compressão, ou processo de fabricação como um todo sobre o produto final.

Para a realização do ensaio de dissolução, conforme descrito no item 4.2.4.2, alguns parâmetros foram previamente estabelecidos, como o tipo de aparato, velocidade de agitação, meio de dissolução, pH, volume e temperatura do meio. Para a seleção desses parâmetros, foi levada em consideração a hidrossolubilidade do cloridrato de MDMA, principal forma de apresentação do princípio ativo nos comprimidos de *ecstasy*.

Diferentes tipos de aparatos são preconizados por compêndios oficiais para a realização de ensaios de dissolução. Foi selecionado o aparato “pá”, também denominado de aparato-2, um dos mais comumente recomendados, por ser simples, robusto, adequadamente definido e padronizado. As velocidades de rotação variam usualmente entre 50 e 100 rpm (MANADAS, PINA & VEIGA, 2002), sendo estabelecida uma agitação branda de 50 rpm.

Quanto ao meio de dissolução, foi empregada a água destilada, que é neutra, sendo seu emprego justificável pelo fato dela não exercer qualquer

ação corrosiva no equipamento e apresentar, normalmente, resultados comparáveis àqueles obtidos com a utilização de um meio de dissolução ácido. O volume de um litro foi selecionado porque para a maioria dos fármacos é suficiente, com exceção dos pouco solúveis (ABDOU, 1989). Estabeleceu-se a temperatura do meio em 37 °C ($\pm 0,5$ °C) de acordo com o preconizado por Manadas, Pina & Veiga (2002).

Geralmente, os métodos analíticos espectrofotométricos (UV-visível) são os mais utilizados para efetuar a quantificação do fármaco em solução, devido à facilidade de automação e rapidez de análise. Como o espectro de absorção no UV obtido para a MDMA, em solução aquosa, revelou pico em comprimento de onda de 232 nm, idêntico ao citado no Merck Index (2006), optou-se pela utilização deste método. A curva de calibração previamente construída para a quantificação da MDMA no meio de dissolução conforme descrito no item 4.2.4.1 e ilustrada na Figura 18, garantiu linearidade no intervalo dinâmico de 10 a 100 µg/mL de MDMA, com R^2 maior que 0,99.

Normalmente, em estudos de equivalência farmacêutica, ensaios de dissolução são realizados com seis comprimidos para cada lote (NERY *et al.*, 2007; LINSBINSKI, MUSIS & MACHADO, 2008; RODRIGUES *et al.*, 2008). No entanto, devido ao limitado número de amostras de comprimidos de *ecstasy* disponíveis para o presente estudo, optou-se por realizar as análises de dissolução *in vitro* em quadruplicata (n=4) para cada lote.

Conforme a Resolução da Anvisa (RE nº310, de 1º de setembro de 2004), relativa à realização do estudo e elaboração do relatório de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução, o uso de médias aritméticas

é permitido quando os coeficientes de variação (CV) para os primeiros pontos (15 minutos, por exemplo) não excedam 20%. Para os demais pontos são aceitos CV de no máximo 10% (BRASIL, 2004). Mesmo ponderando-se que comprimidos de *ecstasy* são fabricados de maneira clandestina e sem controle de qualidade, não se tinha conhecimento que dentro de um mesmo lote houvesse uma variação tão grande como a que foi encontrada nos lotes (A) e (B), com CV acima de 40% em todos os pontos até 30 minutos, atingindo um valor máximo de 71% (Tabela 7). Nos lotes (C), (D) e (E) não houve uma variação tão grande, pois com exceção de um ponto, dentro do lote (C), que apresentou um valor de CV de 20,2%, todos os outros foram abaixo de 15%. Apenas para os lotes (F) e (G) utilizou-se as médias aritméticas para a construção das curvas de perfil de dissolução (Figura 19), uma vez que foram os únicos que se apresentaram dentro do critério estabelecido na Resolução nº310 da Anvisa (BRASIL, 2004).

Uma explicação para a ocorrência de uma variação tão alta dentro de um mesmo lote pode ser atribuída às condições de estocagem. Diferentemente dos fármacos na forma de comprimidos, produzidos por laboratórios credenciados, que possuem adequadas embalagens protetoras, testadas e aprovadas, os comprimidos de *ecstasy* são, de maneira geral, expostos a condições ambientais (umidade, luz, calor, impacto mecânico etc.) que afetam a dissolução. Além do mais, também deve ser considerado o tempo decorrido desde a produção. Os lotes (A) e (B) foram os mais antigos dentre os analisados, com apreensões efetuadas no ano 2000 e 2002, respectivamente. Por outro lado, as apreensões realizadas nos anos

de 2003 e 2005, correspondentes aos lotes (F) e (G), apresentaram pouca variação ($CV < 8,3\%$). Por essa razão, apenas para esses lotes foi calculada a média aritmética para cada tempo, permitindo uma análise confiável dos resultados. Mesmo não tendo sido realizada uma avaliação estatística para comparar os perfis de dissolução dos lotes (F) e (G), pode-se facilmente observar um perfil bastante diferenciado entre eles. Por exemplo, considerando o lote (F), ao fim de 60min, apenas 57,4% da MDMA foi dissolvida no meio, enquanto para o lote (G), 88,8%.

Hipoteticamente, comparando esses resultados com medicamentos, apenas o lote (G) se apresentou dentro do critério estabelecido conforme a Resolução da Anvisa (RE nº901, de 29 de maio de 2003), para ensaios de dissolução para formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata, na qual um teste de dissolução de um único ponto (60 minutos ou menos) que demonstre dissolução de, no mínimo, 85% é aceito como suficiente para controle da uniformidade lote-a-lote (BRASIL, 2003).

O lote (F) apresentou uma porcentagem bem pequena de liberação da MDMA aos 60 minutos (57,4%). Alguns fatores podem ser considerados, entre eles: a influência de algum excipiente envolvido na formulação do comprimido e, até mesmo, uma força exagerada empregada na compressão da mistura final. Por exemplo, quanto ao excipiente, estearato de magnésio, que é um lubrificante amplamente usado para diminuir a fricção entre os grânulos, ou entre as partículas do pó, se esse excipiente for adicionado em uma quantidade excessiva ou permanecer por um tempo de mistura maior que o recomendado, o tempo de dissolução pode aumentar devido às suas

propriedades hidrofóbicas (ABDOU, 1989). Quanto ao estado cristalino, em regra, substâncias amorfas são mais solúveis que as suas respectivas formas cristalinas, assim como, substâncias anidras são mais solúveis que as suas formas hidratadas (JENKINS & SNYDER, 1996).

Para a realização dos estudos de análise térmica e de difratometria de raios X, é necessário utilizar uma substância como padrão de referência para comparação dos resultados. No entanto, a disponibilidade do padrão de MDMA (3,4-metilenodioximetanfetamina) na forma de cloridrato de MDMA (MDMA.HCl) foi outra dificuldade encontrada. No Brasil, não há possibilidade de acesso a essa substância, o que inviabilizaria esse estudo. Somente é possível a importação da MDMA em solução metanólica, na forma de base livre e na concentração de 1 mg/mL, que foi utilizada na quantificação cromatográfica e na avaliação da intensidade de absorção no UV.

Portanto, a fim de contornar esse obstáculo, houve a necessidade de desenvolver um método para extrair e purificar a substância ativa (MDMA) na forma de cloridrato de MDMA (MDMA.HCl), a partir de amostras de comprimidos de *ecstasy* que já haviam sido obtidas com a devida autorização judicial.

O método desenvolvido empregou a técnica de extração líquido-líquido (ELL). Diversos ensaios foram realizados para a obtenção de cristais de MDMA.HCl, nos quais diferentes variáveis foram testadas visando a melhor eficiência do método, dentre elas estão: solução alcalinizante (a fim de transformar a forma de cloridrato em base livre), solvente extrator apolar e pouco polar (a fim de permitir a solubilização da base livre na fase

orgânica) e agente secante (a fim de remover resíduos aquosos da fase orgânica e proporcionar uma cristalização mais homogênea da MDMA na forma de cloridrato).

Em todos os ensaios (item 4.2.5) foram utilizados comprimidos de *ecstasy* pertencentes ao mesmo lote de apreensão (logotipo: “Pés”), onde foi verificado, após serem analisados pelo método descrito por Lapachinske, Yonamine & Moreau (2004) (item 4.2.2.2), que a MDMA era a única substância ativa, na concentração média de 94 mg de MDMA/comprimido ou 34,4% da massa total do comprimido. A cada ensaio, no qual era alterada apenas uma das variáveis acima descritas, foi calculado o tempo demandado e o seu respectivo rendimento. O fator tempo pouco influenciou, mas o rendimento pôde ser otimizado em 32 pontos percentuais, partindo de 63 e atingindo 95%, sendo este, portanto, o fator que decidiu na definição do método de eleição (Figura 13).

Para a caracterização dos cristais de MDMA.HCl obtidos pelo método selecionado, foi empregada a DSC, que permitiu identificar sua faixa e entalpia de fusão, além de dados quantitativos sobre sua pureza, conforme descrito em 4.2.6.1 e ilustrado na Figura 20. De acordo com Shulgin (1986), a MDMA na sua forma de cloridrato pode se apresentar em diferentes formas polimórficas hidratadas, tornando frágil a sua identificação baseada apenas em suas propriedades físicas. Morimoto, Lovell & Kahr (1998) determinaram a estrutura cristalina do cloridrato de MDMA anidro e Zapata-Torres *et al.* (2008) do cloridrato de MDMA monohidratado, encontrando diferentes propriedades cristalinas.

O ponto de fusão determinado para os cristais de MDMA.HCl obtidos foi de 147,2 °C (Figura 20), ressaltando-se a utilização do n-hexano como solvente (Figura 13). Este valor está de acordo com o relatado por Moffat, Osselton & Widdop (2004) que encontraram a faixa de 147–148 °C para MDMA.HCl em isopropanol/hexano.

A DSC é considerada uma técnica rápida e confiável na determinação de pureza quando a fusão não é acompanhada da decomposição do material (RODRIGUES *et al.*, 2005), como é o caso considerado neste estudo. Os cristais obtidos mostraram um elevado grau de pureza, no valor de 99,7% (Figura 20).

Os cristais de MDMA.HCl também foram caracterizados termicamente por DSC e TG, conforme descrito em 4.2.6 e ilustrado nas Figuras 21, 22 e 23. Um fato digno de nota foi a ocorrência da transição cristalina do MDMA.HCl, caracterizada pelo evento endotérmico inicial de baixa intensidade, na faixa de temperatura de 40 a 80 °C ($T_{\text{pico}}=63,6$ °C), uma vez que as curvas TG/DTG (Figura 22) não indicaram perda de massa nesta mesma faixa de temperatura. O evento seguinte, com T_{pico} em 149,4 °C, caracteriza a fusão, já discutida anteriormente, cujas curvas TG/DTG (Figura 22) também não indicaram perda de massa.

De acordo com Lee *et al.* (2000), que utilizou ressonância magnética nuclear (NMR) do isótopo ^{13}C , a lactose monoidratada influencia o empacotamento do cristal isolado de cloridrato de MDMA (MDMA.HCl), reduzindo a sua rigidez conformacional, quando ambas as substâncias são misturadas na forma sólida (pó seco), em temperatura ambiente, simulando

uma produção de comprimidos de *ecstasy*. Este fenômeno é específico para o MDMA.HCl, pois não ocorre com o cloridrato de outras aminas, como MDEA.HCl, MDA.HCl, metanfetamina.HCl e efedrina.HCl. Como a lactose é um dos principais excipientes utilizados na manufatura de comprimidos de *ecstasy* (GIMENO *et al.*, 2002; BAER, GURNY & MARGOT, 2007), estudou-se a interação do MDMA.HCl com a lactose monoidratada, por DSC e TG, através da mistura física na proporção de 1:1 (item 5.6.3 e Figuras 24 e 25).

A curva DSC da lactose mostrou um evento endotérmico na faixa de temperatura de 90 a 160 °C com $T_{\text{pico}}=146,3$ °C, correspondente à sua desidratação. A curva TG indicou uma perda de massa de aproximadamente 5% na mesma faixa de temperatura, o que está de acordo com o fato da lactose ser monoidratada, pois estequiometricamente apresenta 5% (em massa) de água. Entre 160 e 190 °C ($T_{\text{pico}}=170,5$ °C) a curva DSC evidencia um pequeno evento exotérmico que é devido à transição cristalina da lactose anidra da conformação α para a β , pois a curva TG não indicou perda de massa. Acima de 190 °C ocorre fusão da β -lactose, com um evento endotérmico ($T_{\text{pico}}=217,2$ °C) seguida por um processo de sua decomposição térmica (Figuras 24 e 25).

A comparação entre as curvas DSC referentes à lactose, cristais de cloridrato de MDMA (MDMA.HCl) e mistura física de lactose/cristais de MDMA.HCl (1:1) (Figura 24) confirma que, de fato, ocorreu uma interferência em razão da mistura física. Como os eventos térmicos correspondentes à desidratação da lactose e fusão dos cristais ocorrem praticamente na mesma temperatura, houve um deslocamento para

temperaturas mais baixas ($T_{\text{pico}} \text{ lactose}=146,3 \text{ }^{\circ}\text{C}$ para $T_{\text{pico}} \text{ mistura}=137 \text{ }^{\circ}\text{C}$; $T_{\text{pico}} \text{ MDMA.HCl}=149,4 \text{ }^{\circ}\text{C}$ para $T_{\text{pico}} \text{ mistura}=145 \text{ }^{\circ}\text{C}$). A fusão da lactose também sofreu uma grande interferência, pois a fusão da β -lactose deixou de ser um evento bem definido, evoluindo provavelmente para uma progressiva dissolução pelo cloridrato de MDMA fundido.

A comparação entre as curvas TG referentes à lactose, cristais de cloridrato de MDMA (MDMA.HCl) e mistura física de lactose/cristais de MDMA.HCl (1:1) (Figura 25) evidencia nitidamente que o processo de decomposição térmica da mistura física lactose/MDMA.HCl ocorre em temperaturas menores, confirmando a interação entre as espécies químicas. Observa-se que a mistura física se decompõe logo após a desidratação da lactose e a fusão dos cristais de cloridrato de MDMA.

A comparação dos perfis obtidos dos 13 lotes de amostras de comprimidos de *ecstasy* (três lotes do Grupo I e 10 lotes do Grupo II) permitiu discriminar aqueles que exibiam semelhança entre si: “Ferrari” e “Pés”; “Maple” e “Tulipa”; “Snoopy” e “Indefinido” e “Pisces” e “Estrela”, tanto pelas curvas DSC (Figura 26) e TG (Figura 27), como pelos difratogramas de raios X (Figura 28); daqueles com perfis distintos: “Dólar”, “Alien”, “Rolex” e “Borboleta” (curvas DSC e TG ilustradas, respectivamente, nas Figuras 29 e 30 e DRX na Figura 31). Restou um lote (“Coroa”), que continha somente CPP e não MDMA como substância ativa, o qual foi analisado em separado, juntamente com a lactose, seu principal excipiente (curvas DSC e TG ilustradas, respectivamente, nas Figuras 32 e 33 e DRX na Figura 34). Este fato evidencia que as técnicas de calorimetria exploratória diferencial

(DSC), termogravimetria (TG) e difratometria de raios X (DRX) são capazes de discriminar comprimidos de *ecstasy* manufaturados pelo mesmo produtor, indicando se o lote de produção seguiu com a utilização de uma formulação similar relativa ao ingrediente ativo (forma de cristalização, solvatação e/ou hidratação) e aos excipientes, antes da compressão final.

Com relação aos aspectos físicos, pode-se inferir que apenas os comprimidos dos lotes “Maple” e “Tulipa” (perfis semelhantes) possam ter sido produzidos utilizando a mesma matriz, os mesmos tipos de punções (com diferentes logotipos) e talvez até a mesma máquina de comprimir, pois compartilharam praticamente os mesmos valores de massa, diâmetro, espessura, além do teor de MDMA.

Interessante observar que, apesar da diferença de tempo decorrido, o lote “Ferrari” (apreendido em 2000) exibiu um perfil bastante semelhante ao lote “Pés” (apreendido em 2005) indicando uma conexão pelo mesmo processo de produção. Mesmo considerando que o lote de comprimidos “Ferrari” muito provavelmente continha unidades mal conservadas, com um alto grau de umidade, ao contrário do lote “Pés”, que demonstrou critérios de qualidade, conforme resultados obtidos no testes de dissolução (Tabela 7), as condições inadequadas de armazenamento, manuseio e transporte não interferiram nos perfis obtidos por DSC/TG e DRX. Uma possível explicação desse fato pode ser devido à estabilidade da MDMA, cuja variação na sua massa, entre os comprimidos do lote “Ferrari” (Tabela 5), foi bem menor quando comparada com o teste de dissolução (7,5% contra mais de 40% em todos os pontos até 30 minutos, respectivamente), não sendo significativa

para alterar os perfis térmicos e difratométricos. Pelo fato do conteúdo de MDMA não se alterar com o decorrer do tempo e o intervalo de pelo menos cinco anos entre as apreensões não interferir significativamente nos perfis obtidos por DSC/TG e DRX, essas técnicas adquirem um valor bastante expressivo no estabelecimento de conexões entre as apreensões.

Os lotes “Estrela” (apreendido em 2003) e “Pisces” (apreendido em 2007) também apresentaram perfis semelhantes entre si em ambas as técnicas; no entanto, os difratogramas de raios X desses lotes revelaram uma baixa cristalinidade. Como as substâncias menos cristalinas são, em regra, mais solúveis, seria válido supor que estes comprimidos teriam maior facilidade de dissolução. Entretanto, conforme já discutido anteriormente, o lote “Estrela” apresentou uma reduzida porcentagem de liberação da MDMA (57,4%) aos 60 minutos. Este fato pode ser devido a uma manipulação inadequada do estearato de magnésio na formulação, já que a curva DSC revelou um evento endotérmico na faixa de 70 a 95 °C, com T_{pico} em 81 °C, sem ocorrência de perda de massa, que pode estar relacionado com a fusão desse excipiente (BAZZO & SILVA, 2008). Além disso, apesar de não ter sido realizado um teste de dureza e friabilidade, esses comprimidos eram muito resistentes ao manuseio físico, o que leva a pensar que eles sofreram uma forte compressão pelo punção, o que também dificultaria a liberação da MDMA para o meio de dissolução. Esse fato está de acordo com a baixa cristalinidade observada na difratometria de raios X, pois o emprego de uma grande força na compressão é suficiente para deformar e comprometer a estrutura cristalina (JENKINS & SNYDER, 1996).

Quanto ao lote “Pisces” (teste de dissolução não realizado) não foi possível verificar se também haveria reduzida porcentagem de liberação da MDMA, o que igualmente poderia ser devido a uma forte compressão, já que a curva DSC não revelou nenhum evento na faixa de 70 a 95 °C. Mais uma vez, a DSC e o DRX permitiram a comparação entre lotes (“Estrela” e “Pisces”), indicando uma nítida correspondência entre ambos, apesar de terem apresentado uma baixa cristalinidade.

Todas as curvas DSC das amostras que continham MDMA como única substância ativa revelaram um evento endotérmico na faixa de temperatura de 40 a 80 °C, com T_{pico} aproximadamente de 64 °C (Figuras 26 e 29), conforme observado, também, nos cristais de MDMA.HCl (Figura 21). No entanto, pelas curvas TG de todos os lotes (Figuras 27 e 30), houve perda de massa, ao contrário do observado nos cristais. Provavelmente, devido ao processo de produção dos comprimidos, o MDMA.HCl se apresente em uma forma mais hidratada ou solvatada, quando comparada com os cristais que foram obtidos em condições anidras pelo método desenvolvido. Sendo assim, pode-se inferir que está ocorrendo, simultaneamente, uma transição cristalina com uma desidratação ou dessolvatação do MDMA.HCl. Esse fato pode, também, ser ressaltado nas curvas DSC, pois nesta faixa de temperatura existe uma proporcionalidade entre o maior gasto de energia e a perda de massa correspondente.

Nesse sentido, os lotes “Ferrari” e “Pés”, em particular, o lote “Pés”, foram os únicos que apresentaram um perfil no DSC bastante semelhante ao da mistura física lactose/cristais de MDMA.HCl (1:1), sugerindo que, em

suas formulações, empregou-se um MDMA.HCl oriundo de método de síntese com bom índice de purificação. Esse comportamento também pode ser visualizado na difratometria de raios X, pois os difratogramas desses lotes (Figura 28) se apresentaram muito bem definidos, indicando um alto grau de cristalinidade.

As curvas DSC e DRX também foram capazes de identificar a lactose, excipiente presente na maioria dos comprimidos. Entretanto, a lactose nos comprimidos demonstrou um comportamento térmico variável. Por exemplo, no par de lotes “Maple” e “Tulipa” (Figura 26) os eventos da lactose (desidratação e fusão) predominaram sobre a fusão do MDMA.HCl, pois as endotermas relativas aos eventos da lactose apresentam-se bem definidas, ao que passo que a fusão do MDMA.HCl nem é visualizada na curva; além desses lotes, o evento da fusão da lactose também se demonstrou bem definido, apenas, no lote “Borboleta” (Figura 29). Nos pares “Ferrari” e “Pés” (Figura 26) e no lote “Dólar” (Figura 29), os eventos da desidratação da lactose e da fusão do MDMA.HCl aconteceram quase simultaneamente e as duas endotermas correspondentes a esses efeitos podem ser visualizadas, sendo que nos lotes “Ferrari” e “Pés” houve um maior predomínio na desidratação, enquanto que no lote “Dólar” houve um equilíbrio desses eventos. Quanto aos lotes que não revelaram a presença de lactose: “Snoopy”, “Indefinido”, “Pisces”, “Estrela” (Figura 26), “Alien” e “Rolex” (Figura 29), mostrou-se nítida a endoterma da fusão do MDMA.HCl.

Com relação ao lote “Coroa”, cuja única substância ativa identificada na amostra foi a clorofenilpiperazina (CPP), a presença de lactose em sua

formulação mostrou-se nítida pela visualização do seu difratograma de raios X, juntamente com o da lactose (Figura 34). Pode-se, também, observar que o único pico do difratograma da amostra em que não houve concordância com o da lactose deve ser devido, muito provavelmente, à presença da substância ativa clorofenilpiperazina na forma de cloridrato (CPP.HCl).

Além disso, os eventos térmicos correspondentes à desidratação da lactose e sua transição cristalina (de α para β -lactose) também puderam ser visualizados nas curvas DSC e TG (Figuras 32 e 33). Entretanto, houve um deslocamento do evento de sua fusão para uma temperatura mais baixa, presumivelmente devido a uma interação entre esse excipiente e a substância ativa (CPP.HCl). Em razão de não ter havido disponibilidade de um padrão de CPP.HCl, que servisse como padrão de referência, essa interação não pôde ser comprovada.

As curvas de DSC/TG (Figuras 32 e 33) também revelaram o comportamento diferenciado entre o lote “Coroa” e os demais, uma vez que, os eventos endotérmicos típicos da transição cristalina e da fusão da MDMA não foram evidenciados.

Portanto, o presente trabalho cumpriu com o objetivo proposto, uma vez que as técnicas de DSC/TG e DRX comprovaram ser capazes de caracterizar o perfil físico-químico e de estabelecer conexões entre lotes de comprimidos de *ecstasy* apreendidos em diferentes épocas e/ou locais a uma presumível origem comum de produção clandestina.

Conclusões

---

7 CONCLUSÕES

As avaliações dos resultados das diversas análises envolvidas no presente estudo permitem concluir que:

- A análise térmica (DSC/TG) e a difratometria de raios X (DRX) comprovaram ser capazes de discriminar comprimidos de *ecstasy* manufaturados por um mesmo produtor;
- As análises complementares contribuíram para a caracterização física, química e físico-química dos comprimidos de *ecstasy*;
- O intervalo de até cinco anos entre as apreensões dos comprimidos não impediu a caracterização por DSC/TG e DRX;
- O baixo grau de cristalinidade do cloridrato de MDMA de alguns comprimidos não impediu a caracterização por DSC/TG e DRX;
- A presença do excipiente lactose na formulação de alguns comprimidos demonstrou que pode interferir com o evento de fusão do cloridrato de MDMA;
- As técnicas utilizadas revelaram conexões entre os comprimidos de *ecstasy* de diferentes apreensões e podem ser úteis para o trabalho de inteligência forense.

Referências bibliográficas

---

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDOU, H.M. **Dissolution, bioavailability & bioequivalence**. Easton: Mack Publishing, 1989. 554p.

ALMEIDA, S.P.; BIZETO, J.; SILVA, M.T.A. Análise de comentários espontâneos elaborados por usuários de *ecstasy* em pesquisa *on-line*. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v.22, n.6, p.389-395, 2007.

ALMEIDA, S.P.; SILVA, M.T.A. Histórico, efeitos e mecanismo de ação do êxtase (3,4-metilenodioximetanfetamina): revisão da literatura. **Revista Panamericana de Salud Pública**, 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. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v.25, n.1, p.11-17, 2003.

ALMEIDA, S.P.; SILVA, M.T.A. Characteristics of ecstasy user in São Paulo, Brazil. **Substance Use & Misuse**, v.40, n.3, p.395-404, 2005.

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.

BAER, I.; GURNY, R.; MARGOT, P. NIR analysis of cellulose and lactose: application to ecstasy tablet analysis. **Forensic Science International**, v.167, p.234-241, 2007.

BAER, I.; MARGOT, P. Sugar and fatty acid analysis in ecstasy tablets. **Forensic Science International**, v.167, p.229-233, 2007.

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

BANTA-GREEN, C.; GOLDBAUM, G.; KINGSTON, S.; GOLDEN, M.; HARRUF, R.; LOGAN, B.K. Epidemiology of MDMA and associated club drugs in the Seattle area. **Substance Use & Misuse**, v.40, n.9/10, p.1295-1315, 2005.

BATTISTI, M. C.; NOTO, A. R.; NAPPO, S.; CARLINI, E. A. A profile of Ecstasy (MDMA) use in São Paulo, Brazil: an ethnographic study. **Journal of Psychoactive Drugs**, v.38, n.1, p.13-18, 2006.

BAZZO, G.C.; SILVA, M.A.S. Estudo termoanalítico de comprimidos revestidos contendo captopril através de termogravimetria (TG) e calorimetria exploratória diferencial (DSC). **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v.41, n.3, p.315-322, 2005.

BELL, S.E.; BURNS, D.T.; DENNIS, A.C.; MATCHETT, L.J.; SPEERS, J.S. Composition profiling of seized ecstasy tablets by Raman spectroscopy. **Analyst**, v.125, p.1811-1815, 2000.

BELL, S.E.; BARRET, L.J.; BURNS, D.T.; DENNIS, A.C.; SPEERS, J.S. Tracking the distribution of "ecstasy" tablets by Raman composition profiling: a large scale feasibility study. **Analyst**, v.128, p.1311-1335, 2003.

BERNSCHNEIDER-REIF, S.; ÖXLER, F.; FREUDENMANN, R.W. The origin of MDMA ("Ecstasy") – separating the facts from the myth. **Pharmazie**, v.61, n.11, p.966-972, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE nº 901, de 29 de maio de 2003. **Guia para ensaios de dissolução para formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata (FFSOLI)**. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br>. Acesso em: 22 set. 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE nº 310, de 01 de setembro de 2004. **Guia para realização do estudo e elaboração do relatório de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução**. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br>. Acesso em: 22 set. 2008.

BRITTAİN, H. G. Methods for the characterization of polymorphs and solvates. In: **Polymorphism in Pharmaceutical Solids**. New York: Marcel Dekker, 1999. v.95, cap.6, p.227-278.

BUCHANAN, H.A.S.; DAID, N.N.; MEIER-AUGENSTEIN, W.; KEMP, H.F.; KERR, W.J.; MIDDLEDITCH, M. Emerging use of isotope ratio mass spectrometry as a tool for discrimination of 3,4-methylenedioxymethamphetamine by synthetic route. **Analytical Chemistry**, v.80, n.9, p.3350-3356, 2008.

BUCHERT, R.; THOMASIU, R.; PETERSEN, K.; WILKE, F.; OBROCKI, J.; NEBELING, B.; WARTBERG, L.; ZAPLETALOVA, P.; CLAUSEN, M. Reversibility of ecstasy-induced reduction in serotonin transporter availability in polydrug ecstasy users. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, v.33, p.188-199, 2006.

BURGESS, C.; O'DONOHUE, A.; GILL, M. Agony and ecstasy: a review of MDMA effects and toxicity. **European Psychiatry**, v.15, p. 287-294, 2000.

CAMÍ, J. Síntesis clandestine de drogas: pasado, presente y futuro. **Medicina Clínica (Barcelona)**, v.95, p.344-347, 1990.

CAMÍ, J.; FARRÉ, M. Éxtasis, la droga de la ruta del bakalao. **Medicina Clínica (Barcelona)**, v.106, p.711-716, 1996.

CAMÍ, J.; FARRÉ, M.; MAS, M.; ROSET, P.N.; POUDEVIDA, S.; MAS, A.; SAN, L.; DE LA TORRE, R. Human pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine ("Ecstasy"): psychomotor performance and subjective effects. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v.20, p.455-466, 2000.

CARSTENSEN, J.T. Principles of dissolution. In: **Pharmaceutical preformulation**. New York: CRC Press, 1998. cap.10, p.185-196.

CARUSO, M. A nova era do ecstasy: popularização da “droga das raves” leva a grandes apreensões e a novos estudos. **Isto É**, n.1853, p.60-63, 2005.

CHASIN, A.A.M.; CHASIN, M.; SALVADORI, M.C. Validação de métodos cromatográficos em análises toxicológicas. **Revista de Farmácia e Bioquímica da Universidade de São Paulo**, v.30, n.2, p.49-53, 1994.

CHENG, J.Y.K.; CHAN, M.F.; CHAN, T.W.; HUNG, M.Y. Impurity profiling of ecstasy tablets seized in Hong Kong by gas chromatography-mass spectrometry. **Forensic Science International**, v.162, p.87-94, 2006.

CLAS, S.-D.; DALTON, C.R.; HANCOCK, B. Differential scanning calorimetry: applications in drug development. **Pharmaceutical Science & Technology Today**, v.2, n.8, p.311-320, 1999.

COLE, J.C.; SUMNALL, H.R. Altered states: the clinical effects of ecstasy. **Pharmacology & Therapeutics**, v.98, p.35-58, 2003a.

COLE, J.C.; SUMNALL, H.R. The pre-clinical behavioural pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA). **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v.27, p.199-217, 2003b.

COLVITTI, F. A nova explosão do *ecstasy*. **Galilleu**, n.198, p.50-59, 2008.

CROFT, R.; KLUGMAN, A.; BALDEWEG, T.; GRUZELIER, J.H. Electrophysiological evidence of serotonergic impairment in long-term MDMA ('ecstasy') users. **American Journal of Psychiatry**, v.158, p.1687-1692, 2001.

DAL CALSON, T.A. An evaluation of the potencial for clandestine manufacture of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDA) analogs and homologs. **Journal of Forensic Science**, v.35, p.675-697, 1990.

DAUMANN, J.; FISCHERMANN, T.; PILATUS, U.; THRON, A.; MOELLER-HARTMANN, W.; GOUZOUULIS-MAYFRANK, E. Proton magnetic resonance spectroscopy in ecstasy (MDMA) users. **Neuroscience Letters**, v.362, p.113-116, 2004.

DE BOER, D.; BOSMAN, I. J.; HIDVÉGI, E.; MANZONI, C.; BENKO, A. A.; DOS REYS, L. J.; MAES, R.A. Piperazine-like compounds: a new group of designer drugs-of-abuse on the European market. **Forensic Science International**, v.121, p.47-56, 2001.

DE LA TORRE, R.; FARRÉ, M.; ROSET, P.N.; PIZARRO, N.; ABANADES, S.; SEGURA, M.; SEGURA, J.; CAMÍ, J. Human pharmacology of MDMA: pharmacokinetics, metabolism and disposition. **Therapeutic Drug Monitoring**, v.26, p.137-144, 2004.

DE MAESSCHALK, R.; ADAMS, E.; DE SPIEGELEER, B.; HEYDEN, Y.V.; SMEYERS-VERBEKE, J.; MASSART, D.L. Evaluation of dissolution profiles using principal component analysis. **International Journal of Pharmaceutics**, v.212, p.41-53, 2001.

DEGENHARDT, L.; BAKER, L.; TOPP, L. Patterns of ecstasy use in Australia: findings from national household survey. **Addiction**, v.99, p.187–195, 2004.

ESSEIVA, P.; IOSET, S.; ANGLADA, F.; GASTÉ, L.; RIBAU, O.; MARGOT, P.; GALLUSSER, A.; BIEDERMANN, A.; SPECHT, Y.; OTTINGER, E. Forensic drug intelligence: an important tool in law enforcement. **Forensic Science International**, v.167, p.247-254, 2007.

FANTEGROSSI, W.E.; KIESSEL, C.L.; DE LA GARZA II, R.; WOODS, J.H. Serotonin synthesis inhibition reveals distinct mechanisms of action for MDMA and its enantiomers in the mouse. **Psychopharmacology**, v.181, p.529-536, 2005.

FORMOSO, M.L.L. Difractometria de raios X. In: GOMES, C.B. **Técnicas Analíticas Instrumentais Aplicadas a Geologia**. São Paulo: Edgard Blücher Ltda, 1984. p.2-43.

GIMENO, P.; BESACIER, F.; BOTTEX, M.; DUJOURDY, L.; CHAUDRON-THOZET, H. A study of impurities in intermediates and 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) samples produced via reductive amination routes. **Forensic Science International**, v.155, p.141-157, 2005.

GIMENO, P.; BESACIER, F.; CHAUDRON-THOZET, H.; GIRARD, J.; LAMOTTE, A. A contribution to the chemical profiling of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) tablets. **Forensic Science International**, v.127, p.1-44, 2002.

GIRAUDON, I.; BELLO, P.-Y. Ecstasy content in France: results from the National Surveillance System 1999 – 2004. **Substance Use & Misuse**, v.42, n.10, p.1567-1578, 2007.

GIRON, D. Thermal analysis and calorimetric methods in the characterization of polymorphs and solvates. **Thermochimica Acta**, v.248, p.1-59, 1995.

GIRON, D.; GOLDBRONN, C. Place of DSC purity analysis in pharmaceutical development. **Journal of Thermal Analysis**, v.44, p.217-251, 1995.

GOLDMANN, T. Analysis of dyes in illicit pills (amphetamine and derivatives). **Journal of Forensic Science**, v.49, p.1-7, 2004.

GOLDSAMT, L.A.; O'BRIEN, J.; CLATTS, M.C.; McGUIRE, L.S. The relationship between club drug use and other drug use: a survey of New York City middle school students. **Substance Use & Misuse**, v.40, p.1539–1555, 2005.

GORE, S.M. Fatal uncertainty: death rate from use of ecstasy or heroin. **Lancet**, v.354, p.1265-1266, 1999.

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"). **Pharmacological Reviews**, v.55, n.3, p.463-508, 2003.

HALL, A.P.; HENRY, J.A.. Acute toxic effects of 'Ecstasy' (MDMA) and related compounds: overview of pathophysiology and clinical management. **British Journal of Anaesthesia**, v.96, n.6, p.678-685, 2006.

INFANTE, C.; BARRIO, G.; MARTÍN, E.M. Tendencias, características y problemas asociados al consumo de drogas recreativas en España. **Adicciones**, v.15, p.77-96, 2003.

JENKINS, R.; SNYDER, R. **Introduction to X-Ray powder diffractometry**. ed. New York: Wiley, 1996. 432p.

KAHN, R.S.; WETZLER, S. m-Chlorophenylpiperazine as a probe of serotonin function. **Biological Psychiatry**, v.30, p.1139-1166, 1991.

KALANT, H. The pharmacology and toxicology of "ecstasy" (MDMA) and related drugs. **Canadian Medical Association Journal**, v.165, n.7, p.917-928, 2001.

LAPACHINSKE, S. F.; YONAMINE, M.; MOREAU, R. L. M. Validação de método para determinação de 3,4-metilenodioximetanfetamina em comprimidos de ecstasy por cromatografia em fase gasosa. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v.40, p.75-83, 2004.

LARANJEIRA, R.; DUNN, J.; RASSI, R.; FERNANDES, M. "Êxtase" (3,4-metilenodioximetanfetamina, MDMA): uma droga velha e um problema novo? **Revista da Associação Brasileira de Psiquiatria**, v.18, n.3, p.77-81, 1996.

LECOMPTE, Y.; EVRARD, I.; ARDITTI, J. Metachlorophenylpiperazine (mCPP): a new designer drug. **Thérapie**, v.61, p.523-530, 2006.

LEE, G.S.H.; TAYLOR, R.C.; DAWSON, M.; KANNANGARA, G.S.K.; WILSON, M.A. High-resolution solid state ^{13}C nuclear magnetic resonance spectra of 3,4-methylenedioxyamphetamine hydrochloride and related compounds and their mixtures with lactose. **Solid State Nuclear Magnetic Resonance**, v.16, p.225-237, 2000.

LEVY, R.; ZELKOWICZ, A; ABUL, E.; RAVREBY, M.D. Life expectancy of ecstasy tablets in the years 2001-2003. **Forensic Science International**, v.167, n.1, p.22-29, 2007.

LINSBINSKI, L.M.; MUSIS, C.R.; MACHADO, S.R.P. Avaliação da equivalência farmacêutica de comprimidos de captopril. **Revista Brasileira de Farmácia**, v.89, n.3, p.214-219, 2008.

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. **Drogo dependencias**: farmacología, patología, psicología e legislación. Madrid: Medica Panamericana, 1998. p.157-170.

MACHADO, L.D.B.; MATOS, J.R. Análise térmica diferencial e calorimetria exploratória diferencial. In: CANEVAROLO JÚNIOR, S. V., ed. **Técnicas de caracterização de polímeros**. São Paulo: Artliber, 2004. p.229-261.

MALDANER, A.O. Comprimidos contendo a mCPP, assim como também, outras piperazinas, foram apreendidos no Brasil. Brasília, Instituto Nacional de Criminalística/Polícia Federal, 2009. (Informação verbal).

MANADAS, R.; PINA, M. E.; VEIGA, F. A dissolução *in vitro* na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v.38, n.4, p.375-399, 2002.

MAPLINK. Busca local. Busca endereço. Busca bairro. Disponível em: <http://maplink.uol.com.br/v2/Mapa.aspx>. Acesso em: 21 set. 2008.

MARQUIS, R.; WEYERMANN, C.; DELAPORTE, C.; ESSEIVA, P.; AALBERG, L.; BESACIER, F.; BOZENKO, J.S.; DAHLENBURG, R.; KOPPER, C.; ZRCEK, F. Drug intelligence based on MDMA tablets data 2. Physical characteristics profiling. **Forensic Science International**, v.178. p.34-39, 2008.

MARTIN, S.S.; MAZZOTTI, G.; CHILCOAT, H.D. Trends in ecstasy use in the United States from 1995 to 2001: comparison with marijuana users and association with other drug use. **Experimental and Clinical Psychopharmacology**, v.13, p.244–252, 2005.

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. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v.290, p.136-145, 1999.

MATOS, J.R.; MACHADO, L.D.B. Análise térmica – termogravimetria. In: CANEVAROLO JÚNIOR, S. V., ed. **Técnicas de caracterização de polímeros**. São Paulo: Artliber, 2004. p.209-228.

MERCK Index: an encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals. 14.ed. Whitehouse Station: Merck, 2006. p.996.

MOFFAT, A.C.; OSSELTON, M.D.; WIDDOP, B. **Clarke's analysis of drugs and poisons**. 3.ed. London: Pharmaceutical Press, 2004. p.1256.

MOFFAT, W.G.; PEARSALL, G.W., WULFF, J. A difração de raios X por cristais cúbicos. In: _____ **Ciências dos materiais 1**. Rio de Janeiro: Livros técnicos e científicos LTDA, 1972. Apêndice IV, p.215 -221.

MOLERO-CHAMIZO, A. 3,4-metilenodioximetanfetamina ('éxtasis'): efectos emocionales y cognitivos a largo plazo y depleción serotoninérgica. **Revista de Neurología**, v.41, n.2, p.108-114, 2005.

MOORE, K.A.; MOZAYANI, A.; FIERRO, M.F.; POKLIS, A. Distribution of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) and 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDA) stereoisomers in a fatal poisoning. **Forensic Science International**, v.83, n.2, p.111-119, 1996.

MORIMOTO, B.H.; LOVELL, S.; KAHR, B. Ecstasy: 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA). **Acta Crystallographica**, s.C54, p.229-231, 1998.

NAÇÕES UNIDAS. Escritório contra drogas e crime no Brasil. **Relatório antidrogas 2005**. Disponível em: <http://www.unodc.org.br>. Acesso em: 17 set. 2008.

NERY, C.G.C.; PIANETTI, G.A.; PIRES, M.A.S.; MOREIRA-CAMPOS, L.M.; VIANNA-SOARES, C.D. Teste de dissolução para avaliação de liberação de glibenclamida em comprimidos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v.43, n.3, p.413-419, 2007.

PALOMINO, E. **Babado forte**: música e noite na virada do século 21. São Paulo: Mandarin, 1999. 288p.

PARROT, A.C. Chronic tolerance to recreational MDMA (3,4-methylenedioxymethamphetamine) or ecstasy. **Journal of Psychopharmacology**, v.19, n.1, p.71-83, 2005.

PARROT, A.C.; MILANI, R.M.; GOUZOU LIS-MAYFRANK, E.; DAUMANN, J. Cannabis and Ecstasy/MDMA (3,4-methylenedioxymethamphetamine): an analysis of their neuropsychobiological interactions in recreational users. **Journal of Neural Transmission**, v.114, p.959–968, 2007.

PIZARRO, N.; FARRÉ, M.; PUJADAS, M.; PEIRÓ, A.M.; ROSET, P.N.; JOGLAR, J.; DE LA TORRE, R. Stereochemical analysis of 3,4-methylenedioxymethamphetamine and its main metabolites in human samples including the catechol-type metabolite (3,4-dihidroxymethamphetamine). **Drug Metabolism and Disposition**, v.32, p.1001-1007, 2004.

POLÍCIA e Cia. A sua revista eletrônica em Segurança Pública. Polícia Federal apresenta balanço de 2007. Disponível em: <http://policiaecia.com/v1/index.php?option=com.content&task=view&id=10&Itemid=1>. Acesso em: 17 set. 2008.

RASMUSSEN, L.B.; OLSEN, K.H.; JOHANSEN, S.S. Chiral separation and quantification of *R/S*-amphetamine, *R/S*-methamphetamine, *R/S*-MDA, *R/S*-MDMA, and *R/S*-MDEA in whole blood by GC-EL-MS. **Journal of Chromatography, B**, v.842, p.136-141, 2006.

RENTON, R.J.; COWIE, J.S.; OON, M.C.H. A study of the precursors, intermediates and reaction by-products in the synthesis of 3,4-methylenedioxymethylamphetamine and its application to forensic drug analysis. **Forensic Science International**, v.60, p.189-202, 1993.

RICAURTE, G.A.; McCANN, U.D. Assessing long-term effects of MDMA (ecstasy). **Lancet**, v.358, p.1831-1832, 2001.

RODRIGUES, P.O.; CARDOSO, T.M.; SILVA, M.A.S.; MATOS, J.R. Aplicação de técnicas termoanalíticas na caracterização, determinação da pureza e cinética de degradação da zidovudina (AZT). **Acta Farmacêutica Bonaerense**, v.24, n.3, p.383-387, 2005.

RODRIGUES, P.O.; CARDOSO, T.M.; SILVA, M.A.S.; MATOS, J.R. Caracterização termoanalítica e estudo do perfil de dissolução de comprimidos contendo metronidazol. **Latin American Journal of Pharmacy**, v.27, n.4, p.528-534, 2008.

SÃO PAULO. Prefeitura da Cidade de São Paulo. Índices sociais. Índice de desenvolvimento humano. Disponível em: http://www9.prefeitura.sp.gov.br/sempla/mm/index.php?texto=corpo&temaco_d=2. Acesso em: 21 set. 2008a.

SÃO PAULO. Prefeitura da Cidade de São Paulo. Político administrativo. Disponível em: <http://sempla.prefeitura.sp.gov.br/mm/panorama/>. Acesso em: 21 set. 2008b.

SÃO PAULO. Prefeitura da Cidade de São Paulo. População recenseada e estimada. Disponível em: <http://www9.prefeitura.sp.gov.br/sempla/md/dem/demografia1.xls>. Acesso em: 21 set. 2008c.

SÃO PAULO. Prefeitura da Cidade de São Paulo. Regiões. Disponível em: http://portal.prefeitura.sp.gov.br/secretarias/governo/sumario_dados/0002. Acesso em: 21 set. 2008d.

SCHIFANO, F.; CORKERY, J.; DELUCA, P.; OYEFESO A.; GHODSE, A.H. Ecstasy (MDMA, MDA, MDEA, MBDB) consumption, seizures, related offences, prices, dosage levels and deaths in the UK (1994–2003). **Journal of Psychopharmacology**, v.20, n.3, p.456-463, 2006.

SHULGIN, A.T. The background and chemistry of MDMA. **Journal of Psychoactive Drugs**, v.18, p.291-304, 1986.

SHULGIN, A.T.; SARGENT, T.; NARANJO, C. The chemistry and psychopharmacology of nutmeg and several related phenylisopropyl-amines. In: EFRON, D.H., ed. **Ethnological search for psychoactive drugs**. Washington: US Government Printing Office, 1967. p.202-214.

SHULGIN, A.; SHULGIN, A. **PIHKAL**: a chemical love story. Berkeley: Transform Press, 1991. 978p.

SILVA, A. A polícia fecha laboratório de ecstasy em São Paulo. **Folha de São Paulo**, São Paulo, 9 ago. 2000. Caderno Cotidiano, p.C1.

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

SOARES, R. Ecstasy atrai jovens de classe média para o tráfico. In: Arquivo de artigos etc. Disponível em: <http://arquivoetc.blogspot.com/2007/01/html>. Acesso em: 21 nov. 2008.

SOLOWIJ, N.; HALL, W.; LEE, N. Recreational MDMA use in Sydney: a profile of 'Ecstasy' users and their experiences with the drug. **British Journal of Addiction**, v.87, n.8, p.1161-1172, 1992.

SPITZER, M.; FRANKE, B.; WALTER, H.; BUECHLER, J.; WUNDERLICH, A.P.; SCHWAB, M.; KOVAR, K.-A.; HERMLE, L.; GRÖN, G. Enantio-selective cognitive and brain activation effects of N-ethyl-3,4-methylenedioxyamphetamine in humans. **Neuropharmacology**, v.41, p.263-271, 2001.

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**, v.89, p.539-551, 1994.

SWIST, M.; WILAMOWSKI, J.; PARCZEWSKI, A. Determination of synthesis method of ecstasy based on the basic impurities. **Forensic Science International**, v.152, p.175-184, 2005.

TENG, S.-F.; WU, S.-C.; LIU, C.; LI, J.-H.; CHIEN, C.-S. Characteristics and trends of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) tablets found in Taiwan from 2002 to february 2005. **Forensic Science International**, v.161, p.202-208, 2006.

THOMPSON, K.C. Pharmaceutical applications of calorimetric measurements in the new millennium. **Thermochimica Acta**, v.355, p.83-87, 2000.

UNIAD. UNIDADE DE PESQUISA DE ÁLCOOL E DROGAS. Apreensão de ecstasy pela PF cresce 725% no país. Disponível em: <http://www.uniad.org.br/bloguniad.html>. Acesso em: 21 nov. 2008.

UNODC. UNITED NATIONS OFFICE ON DRUGS AND CRIME. Illicit drugs. **World Drug Report 2007**. Disponível em: <http://www.unodc.org/unodc/world-drug-report.html>. Acesso em: 17 set. 2008.

UNODC. UNITED NATIONS OFFICE ON DRUGS AND CRIME. Illicit drugs. **World Drug Report 2008**. Disponível em: <http://www.unodc.org/unodc/world-drug-report.html>. Acesso em: 17 set. 2008.

UNITED States Pharmacopoeia. 29.ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2005. p.1010-1011.

VAN VLACK, L.H. Princípios de ciência e tecnologia dos materiais. Cap.3 – In: **Ordenação atômica nos sólidos**. Rio de Janeiro: Editora Campus, 1984. cap.3, p.89-127.

WADDELL-SMITH, R.J.H. A review of recent advances in impurity profiling of illicit MDMA samples. **Journal of Forensic Science**, v.2, n.6, p.1297-1304, 2007.

WEYERMANN, C.; MARQUIS, R.; DELAPORTE, C.; ESSEIVA, P.; LOCK, E.; AALBERG, L.; BOZENKO, J.S.; DIECKMANN, S.; DUJORDY, L.; ZRCEK, F. Drug intelligence based on MDMA tablets data. 1. Organic impurities profiling. **Forensic Science International**, v.177, n.1, p.11-16, 2008.

YU, L.; REUTZEL, S.M.; STEPHENSON, G.A. Physical characterization of polymorphic drugs: an integrated characterization strategy. **Pharmaceutical Science & Technology Today**, v.1, p.118-127, 1998.

ZAPATA-TORRES, G.; CASSELS, B.K.; PARRA-MOUCHET, J.; MASCARENHAS, Y.P.; ELLENA, J.; DE ARAUJO, A.S. Quantum-chemical, NMR and X-ray diffraction studies on (±)-1-[3,4-(methylenedioxy)phenyl]-2-methylaminopropane. **Journal of Molecular Graphics and Modelling**, v.26, p.1296-1305, 2008.

Apêndice

Total do número de apreensões e do número de comprimidos de ecstasy apreendidos por ano no município de São Paulo (2000 – 2007) distribuído por região e distrito, relacionado com os respectivos valores distritais do IDH e da população.

	Região	Distrito	Número de apreensões	Número de comprimidos apreendidos	IDH distrital	População distrital	Apreensões por milhão de habitantes
2000	CENTRO	Cambuci	1	1.413	0,53	28.717	34,82
	SUL	Moema	2	3.027	0,88	71.276	28,06
	OESTE	Itaim Bibi	2	827	0,81	81.456	24,55
	NORTE	Vila Guilherme	1	807	0,55	49.984	20,01
	OESTE	Pinheiros	1	650	0,83	62.997	15,87
	NORTE	Jaraguá	1	30	0,44	145.900	6,85
	TOTAL		8	6.754			
2001	CENTRO	República	1	1.115	0,53	47.875	20,89
	OESTE	Perdizes	2	181	0,76	102.427	19,53
	OESTE	Lapa	1	43	0,66	60.032	16,66
	CENTRO	Liberdade	1	22	0,67	62.144	16,09
	LESTE	Vila Formosa	1	34	0,56	94.051	10,63
	TOTAL		6	1.395			
2002	CENTRO	Consolação	2	180	0,80	54.218	36,89
	OESTE	Pinheiros	1	9	0,83	62.840	15,91
	LESTE	Parque do Carmo	1	5	0,46	65.575	15,25
	OESTE	Itaim Bibi	1	4	0,81	81.433	12,28
	OESTE	Jardim Paulista	1	3.841	0,85	83.279	12,01
	LESTE	Ermelino Matarazzo	1	42	0,46	109.211	9,16
	NORTE	Santana	1	600	0,67	124.777	8,01
	TOTAL		8	4.681			
2003	OESTE	Itaim Bibi	8	3.365	0,81	81.483	98,18
	OESTE	Barra Funda	1	2	0,58	13.026	76,77
	SUL	Moema	5	111	0,88	71.505	69,93
	SUL	Campo Belo	2	28	0,78	67.033	29,84
	OESTE	Perdizes	2	26	0,76	102.361	19,54
	CENTRO	Consolação	1	40	0,80	54.139	18,47
	OESTE	Pinheiros	1	14	0,83	62.840	15,91
	OESTE	Jardim Paulista	1	5	0,85	83.220	12,02
	SUL	Campo Grande	1	120	0,64	92.916	10,76
	SUL	Cursino	1	20	0,59	103.126	9,70
	SUL	Vila Mariana	1	185	0,75	123.359	8,11
	LESTE	Penha	1	620	0,54	125.373	7,98
	LESTE	São Lucas	1	3	0,51	141.093	7,09
	NORTE	Tremembé	1	15	0,49	168.918	5,92
	TOTAL		27	4.554			
2004	OESTE	Barra Funda	3	306	0,58	13.006	230,66
	CENTRO	República	3	342	0,53	48.652	61,66
	SUL	Moema	4	739	0,88	71.658	55,82
	OESTE	Itaim Bibi	4	41	0,81	81.624	49,01

	Região	Distrito	Número de apreensões	Número de comprimidos apreendidos	IDH distrital	População distrital	Apreensões por milhão de habitantes
	CENTRO	Santa Cecília	3	1.144	0,65	71.901	41,72
	CENTRO	Bom Retiro	1	143	0,56	27.603	36,23
	OESTE	Jardim Paulista	2	517	0,85	83.170	24,05
	NORTE	Vila Guilherme	1	807	0,55	50.822	19,68
	OESTE	Pinheiros	1	650	0,83	62.849	15,91
	LESTE	Moóca	1	5	0,66	63.019	15,87
	CENTRO	Bela Vista	1	123	0,69	63.972	15,63
	NORTE	Vila Medeiros	2	578	0,49	143.674	13,92
	OESTE	Raposo Tavares	1	3	0,51	96.457	10,37
	NORTE	Tucuruvi	1	5	0,62	99.783	10,02
	OESTE	Rio Pequeno	1	30	0,56	117.607	8,50
	SUL	Saúde	1	100	0,69	119.500	8,37
	SUL	Vila Mariana	1	102	0,75	123.349	8,11
	TOTAL		31	5.635			
2005	OESTE	Barra Funda	2	1.070	0,58	13.015	153,67
	CENTRO	República	5	421	0,53	48.886	102,28
	CENTRO	Bela Vista	4	489	0,69	64.167	62,34
	CENTRO	Consolação	3	919	0,80	53.990	55,57
	OESTE	Jardim Paulista	3	3.363	0,85	83.043	36,13
	OESTE	Pinheiros	2	608	0,83	62.809	31,84
	CENTRO	Liberdade	2	169	0,67	63.452	31,52
	SUL	Campo Belo	2	32	0,78	67.247	29,74
	OESTE	Morumbi	1	50	0,86	37.737	26,50
	OESTE	Itaim Bibi	2	252	0,81	81.662	24,49
	OESTE	Alto de Pinheiros	1	98	0,80	44.257	22,60
	OESTE	Butantã	1	10	0,72	53.672	18,63
	OESTE	Rio Pequeno	2	83	0,56	119.112	16,79
	NORTE	Santana	2	2.820	0,67	125.194	15,98
	SUL	Campo Grande	1	875	0,64	93.991	10,64
	LESTE	Vila Prudente	1	12	0,51	103.497	9,66
	NORTE	Freguesia do Ó	1	400	0,53	149.250	6,70
	SUL	Jabaquara	1	44	0,53	222.463	4,50
	SUL	Sacomã	1	240	0,51	237.750	4,21
	SUL	Grajaú	1	350	0,42	359.980	2,78
	TOTAL		38	12.305			
2006	OESTE	Jardim Paulista	9	105	0,85	82.913	108,55
	OESTE	Barra Funda	1	50	0,58	13.024	76,78
	OESTE	Itaim Bibi	5	107	0,81	81.698	61,20
	CENTRO	República	3	225	0,53	49.120	61,07
	SUL	Moema	3	32	0,88	71.841	41,76
	OESTE	Lapa	2	239	0,66	59.702	33,50
	CENTRO	Bela Vista	2	100	0,69	64.359	31,08
	NORTE	Freguesia do Ó	4	485	0,53	150.121	26,65
	LESTE	Vila Formosa	2	70	0,56	95.428	20,96
	OESTE	Butantã	1	200	0,72	53.876	18,56
	OESTE	Raposo Tavares	2	203	0,51	120.632	16,58
	SUL	Vila Mariana	2	264	0,75	123.167	16,24
	OESTE	Pinheiros	1	19	0,83	62.767	15,93

	Região	Distrito	Número de apreensões	Número de comprimidos apreendidos	IDH distrital	População distrital	Apreensões por milhão de habitantes
2007	CENTRO	Liberdade	1	30	0,67	63.767	15,68
	NORTE	Casa Verde	1	200	0,53	86.145	11,61
	LESTE	Penha	1	19	0,54	126.641	7,90
	NORTE	Pirituba	1	90	0,53	169.148	5,91
	NORTE	Tremembé	1	250	0,49	174.279	5,74
	SUL	Jabaquara	1	30	0,53	224.159	4,46
	LESTE	Sapopemba	1	5	0,45	297.993	3,36
	TOTAL		44	2.723			
	OESTE	Barra Funda	1	7	0,58	13.033	76,73
	OESTE	Lapa	3	59	0,66	59.616	50,32
	LESTE	Brás	1	48	0,57	27.352	36,56
	CENTRO	Bela Vista	2	68	0,69	64.550	30,90
	SUL	Socorro	1	100	0,63	40.216	24,87
	NORTE	Santana	3	1.442	0,67	125.389	23,90
	OESTE	Jaguareé	1	51	0,57	45.654	21,90
	CENTRO	República	1	300	0,53	49.353	20,20
	CENTRO	Consolação	1	15	0,80	53.768	18,50
	NORTE	Vila Maria	2	1.300	0,47	121.207	16,50
	SUL	Campo Belo	1	400	0,78	67.477	14,82
	SUL	Moema	1	51	0,88	71.929	13,90
	LESTE	Tatuapé	1	4.321	0,66	79.634	12,56
	OESTE	Jardim Paulista	1	490	0,85	82.780	12,08
	NORTE	Casa Verde	1	82	0,53	86.563	11,55
	SUL	Ipiranga	1	9	0,59	100.906	9,91
	OESTE	Perdizes	1	4	0,76	102.674	9,74
	LESTE	Artur Alvim	1	200	0,55	116.597	8,58
	SUL	Saúde	1	40	0,69	123.052	8,13
	SUL	Vila Mariana	1	300	0,75	123.070	8,13
	LESTE	Itaquera	1	500	0,48	216.682	4,62
	NORTE	Brasilândia	1	100	0,43	275.388	3,63
	TOTAL		28	9.887			
TOTAL (2000 – 2007)			190	47.934			

Número absoluto de apreensões de comprimidos de ecstasy no município de São Paulo (2000 – 2007) distribuído por distrito, relacionado com os respectivos valores distritais do IDH e do percentual de apreensões.

	Distritos	Número absoluto de apreensões	IDH distrital	Percentual distrital de apreensões	Percentual acumulado
1	Itaim Bibi	22	0,81	11,58	11,58
2	Jardim Paulista	17	0,85	8,95	20,53
3	Moema	15	0,88	7,89	28,42
4	República	13	0,53	6,84	35,26
5	Bela Vista	9	0,69	4,74	40,00
6	Barra Funda	8	0,58	4,21	44,21
7	Pinheiros	7	0,83	3,68	47,89
8	Consolação	7	0,80	3,68	51,58
9	Lapa	6	0,66	3,16	54,74
10	Santana	6	0,67	3,16	57,89
11	Freguesia do Ó	5	0,53	2,63	60,53
12	Perdizes	5	0,76	2,63	63,16
13	Campo Belo	5	0,78	2,63	65,79
14	Vila Mariana	5	0,75	2,63	68,42
15	Liberdade	4	0,67	2,11	70,53
16	Vila Formosa	3	0,56	1,58	72,11
17	Raposo Tavares	3	0,51	1,58	73,68
18	Rio Pequeno	3	0,56	1,58	75,26
19	Santa Cecília	3	0,65	1,58	76,84
20	Butantã	2	0,72	1,05	77,89
21	Casa Verde	2	0,53	1,05	78,95
22	Jabaquara	2	0,53	1,05	80,00
23	Tremembé	2	0,49	1,05	81,05
24	Penha	2	0,54	1,05	82,11
25	Campo Grande	2	0,64	1,05	83,16
26	Vila Guilherme	2	0,55	1,05	84,21
27	Vila Maria	2	0,47	1,05	85,26
28	Vila Medeiros	2	0,49	1,05	86,32
29	Saúde	2	0,69	1,05	87,37
30	Morumbi	1	0,86	0,53	87,89
31	Grajaú	1	0,42	0,53	88,42
32	Socorro	1	0,63	0,53	88,95
33	Ermelino Matarazzo	1	0,46	0,53	89,47
34	Brasilândia	1	0,43	0,53	90,00
35	Cursino	1	0,59	0,53	90,53
36	Ipiranga	1	0,59	0,53	91,05
37	Sacomã	1	0,51	0,53	91,58
38	Itaquera	1	0,48	0,53	92,11
39	Parque do Carmo	1	0,46	0,53	92,63
40	Jaguará	1	0,57	0,53	93,16
41	Brás	1	0,57	0,53	93,68
42	Moóca	1	0,66	0,53	94,21
43	Tatuapé	1	0,66	0,53	94,74
44	Artur Alvim	1	0,55	0,53	95,26
45	Alto de Pinheiros	1	0,80	0,53	95,79

	Distritos	Número absoluto de apreensões	IDH distrital	Percentual distrital de apreensões	Percentual acumulado
46	Jaraguá	1	0,44	0,53	96,32
47	Pirituba	1	0,53	0,53	96,84
48	Tucuruvi	1	0,62	0,53	97,37
49	Bom Retiro	1	0,56	0,53	97,89
50	Cambuci	1	0,53	0,53	98,42
51	São Lucas	1	0,51	0,53	98,95
52	Sapopemba	1	0,45	0,53	99,47
53	Vila Prudente	1	0,51	0,53	100,00
54	Aricanduva	0	0,53		
55	Carrão	0	0,56		
56	Vila Sônia	0	0,65		
57	Campo Limpo	0	0,46		
58	Capão Redondo	0	0,45		
59	Vila Andrade	0	0,59		
60	Cidade Dutra	0	0,47		
61	Cachoeirinha	0	0,46		
62	Limão	0	0,53		
63	Cidade Ademar	0	0,46		
64	Pedreira	0	0,44		
65	Cidade Tiradentes	0	0,45		
66	Ponte Rasa	0	0,49		
67	Guaianases	0	0,46		
68	Lajeado	0	0,40		
69	Itaim Paulista	0	0,43		
70	Vila Curuçá	0	0,43		
71	Cidade Líder	0	0,46		
72	José Bonifácio	0	0,51		
73	Jaçanã	0	0,47		
74	Jaguará	0	0,52		
75	Vila Leopoldina	0	0,54		
76	Jardim Ângela	0	0,40		
77	Jardim São Luís	0	0,44		
78	Água Rasa	0	0,57		
79	Belém	0	0,61		
80	Pari	0	0,48		
81	Marsilac	0	0,25		
82	Parelheiros	0	0,38		
83	Cangaíba	0	0,48		
84	Vila Matilde	0	0,53		
85	Anhanguera	0	0,53		
86	Perus	0	0,44		
87	São Domingos	0	0,54		
88	Mandaqui	0	0,59		
89	Santo Amaro	0	0,76		
90	Iguatemi	0	0,40		
91	São Mateus	0	0,49		
92	São Rafael	0	0,39		
93	Jardim Helena	0	0,41		
94	São Miguel	0	0,45		
95	Vila Jacuí	0	0,41		
96	Sé	0	0,45		