

Validação de método para determinação de 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) em comprimidos de ecstasy por cromatografia em fase gasosa

Silvio Fernandes Lapachinske, Mauricio Yonamine*, Regina Lucia de Moraes Moreau

Laboratório de Análises Toxicológicas, Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo

O ecstasy é comercializado, de maneira ilegal, normalmente sob a forma de comprimidos, com cores, aspectos, dimensões e logotipos variados. Quimicamente, é a metilenodioximetanfetamina (MDMA), um composto sintético com propriedades estimulante central e alucinogênicas. Devido à grande expansão do abuso de ecstasy, também tem aumentado o número de casos de intoxicações, decorrentes diretamente da droga (MDMA e análogas) e/ou de eventuais adulterantes. Algumas substâncias análogas à MDMA, já identificadas em comprimidos de ecstasy são: metilenodioxietil-anfetamina (MDEA), metilenodioxianfetamina (MDA), metanfetamina e anfetamina. Como possíveis adulterantes, geralmente são encontradas cafeína e efedrinas. O objetivo deste trabalho foi a validação de um método analítico para quantificar a MDMA em comprimidos ou cápsulas de ecstasy, através da cromatografia em fase gasosa com detector de nitrogênio/fósforo (GC/NPD). Além disso, substâncias análogas à MDMA e adulterantes também foram identificados. O método, que consiste na dissolução direta da amostra em metanol, centrifugação e diluição do sobrenadante, demonstrou ser simples, rápido e eficiente. Os limites de detecção e quantificação para a MDMA foram respectivamente de 1,5 e 3,0 mg/100 mg de comprimido. Amostras de comprimidos e cápsulas apreendidos como sendo ecstasy provenientes de 25 lotes foram analisadas, apresentando considerável variabilidade na composição e na quantidade de MDMA.

Unitermos

- MDMA
- Comprimidos de ecstasy
- Cromatografia em fase gasosa

*Correspondência

M. Yonamine
Laboratório de Análises Toxicológicas
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
– USP
Av. Prof. Lineu Prestes, 580 B13B
05508-900 – São Paulo – Brasil
E-mail: yonamine@usp.br

INTRODUÇÃO

A 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA), derivada sintética da anfetamina, foi patenteada pela empre-

sa farmacêutica alemã Merck, em 1914, com o intuito de ser um novo moderador do apetite. Entretanto, em função de sua baixa utilidade clínica, foi praticamente ignorada pela comunidade científica até a década de 1970, quando

se relatou que produzia “um estado controlável de alteração da consciência com harmonia sensual e emocional”, sugerindo que poderia ser usada como um adjuvante na psicoterapia (Downing, 1986; Ferigolo *et al.*, 1998; Greer, Strassman, 1985; Greer, Tolbert, 1986).

No início da década de 1980, porém, a MDMA tornou-se popular como droga de uso recreacional, sendo conhecida também pelos nomes de *ecstasy*, “XTC”, “E”, “Adam”, “MDM” e pílula do amor. Seu uso produz elevação da auto-estima com sensação de proximidade e intimidade com as pessoas ao redor. A comunicação e a relação com as pessoas melhoram e produz-se um sentimento de euforia com aumento da energia emocional e física (Dowling, 1986; Ferigolo *et al.*, 1998; Greer, Tolbert, 1986; Nichols, 1986). Em doses excessivas, também pode produzir efeitos alucinogênicos. Mortes em decorrência do abuso de *ecstasy* são atribuídas a distúrbios cardiopulmonares, hipertermia e desidratação.

Nos últimos anos, aumento considerável do consumo de *ecstasy* tem sido observado mundialmente. O *United Nations Office for Drug Control and Crime Prevention* (UNODCCP) estima que aproximadamente 4,5 milhões de pessoas (a maioria adolescentes e adultos jovens) tenham utilizado *ecstasy* durante a década de 1990 (United Nations Office for Drug Control and Drug Prevention, 2000). Em 2000, de acordo com a Europol, 17,4 milhões de comprimidos de *ecstasy* foram apreendidos nos países membros da União Européia, correspondendo a aumento de quase 50%, comparado com o ano de 1999 (Gimeno *et al.*, 2003).

No Brasil, crescentes quantidades de *ecstasy* também têm sido apreendidas, culminando com a derrubada do primeiro laboratório de síntese de MDMA em São Paulo, no ano de 2000 (Baptista *et al.* 2002).

O *ecstasy* é consumido por via oral em comprimidos de várias formas, cores e tamanhos, geralmente contendo um logotipo que identifica o produto. Cápsulas gelatinosas são menos freqüentes, mas também têm sido encontradas. Essas preparações, contêm cerca de 50-150 mg de MDMA, sendo que algumas podem conter outros adulterantes como cafeína, efedrinas, paracetamol, cetamina e compostos análogos como a anfetamina, a metanfetamina, a 3,4-metilenodioxianfetamina (MDA) e a 3,4-metilenodioxietilamfetamina (MDEA) (Ferigolo *et al.*, 1998; Siegel, 1986; Wolff *et al.*, 1995).

Desta forma, a finalidade do presente trabalho foi o desenvolvimento de um método analítico para quantificar a MDMA em comprimidos ou cápsulas de *ecstasy*, utilizando a técnica de cromatografia em fase gasosa com detector de nitrogênio/fósforo (GC/NPD). Compostos análogos e adulterantes também puderam ser identifica-

dos. Os resultados das análises de amostras de 25 diferentes lotes de apreensões realizadas em São Paulo (SP) também estão apresentados.

MATERIAL E MÉTODOS

Soluções-padrão

Soluções-padrão de anfetamina, metanfetamina, 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA), 3,4-metilenodioxianfetamina (MDA), 3,4-metilenodioxietilamfetamina (MDEA), efedrina, pseudoefedrina e norefedrina, na concentração de 1 mg/mL em metanol, foram obtidas da Radian International (Austin, EUA). Difenilamina foi obtida da Fisher Scientific (Pittsburg, EUA). Cafeína foi obtida da United States Pharmacopeia (Rockville, EUA).

Amostras de comprimidos e cápsulas de *ecstasy*

Amostras provenientes de 25 diferentes lotes apreendidos como sendo *ecstasy*, no período de 1996 a 2001, foram cedidas pelo Departamento de Investigações sobre Narcóticos (DENARC) e pelos extintos Serviço Técnico de Toxicologia Forense e Núcleo de Toxicologia Forense do Instituto Médico Legal de São Paulo e encaminhadas para o Laboratório de Análises Toxicológicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo. Uma amostra de comprimido (REF 1) e uma amostra de cápsula (REF 2), cujas concentrações de 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) foram determinadas pelo método, foram utilizadas nos ensaios de limite de detecção, limite de quantificação e precisão intra e interensaio.

Preparo das amostras

Cada comprimido foi triturado, homogeneizado e uma alíquota de 5 mg foi dissolvida em 5 mL de metanol em um tubo de centrífuga de 15 mL. No caso da amostra ser uma cápsula, o invólucro gelatinoso foi desprezado e uma alíquota de 5 mg de seu conteúdo foi utilizada. Em seguida, o tubo foi submetido a banho de ultra-som por 10 minutos e centrifugado a 300 g por 5 minutos. Do sobrenadante, 50 mL foram transferidos para um balão de 1 mL juntamente com 50 mL de solução-padrão de difenilamina (padrão interno) na concentração de 100 mg/mL e o volume completado com metanol. Da solução final, 1 mL foi injetado no equipamento de cromatografia em fase gasosa.

Cromatografia em fase gasosa

Foi utilizado equipamento de cromatografia em fase gasosa Hewlett-Packard 6890 equipado com detector de nitrogênio/fósforo (GC/NPD) nas seguintes condições: injeção *split* (1:40); coluna capilar de sílica fundida 5% fenilmetilsilicone com as dimensões de 25 m x 0,2 mm x 0,33 μ m (HP-Ultra 2); temperatura do injetor, 270 °C; gás de arraste, hélio a uma vazão de 0,6 mL/min; programação da temperatura no forno: 148 °C (1 min), 10 °C/min até 200 °C, 20 °C/min até 270 °C (8 min).

Validação do método

A validação do método foi realizada pelo estabelecimento de valores de limite de detecção, limite de quantificação, linearidade, precisão intra e interensaio e especificidade para a MDMA, conforme descrito abaixo:

Limite de detecção e limite de quantificação

O limite de detecção e o limite de quantificação foram obtidos pelo método empírico, que consistiu em analisar série de alíquotas do comprimido de *ecstasy* (REF 1) triturado e homogeneizado, diluídas em quantidades crescentes de excipientes (lactose 48%, celulose microcristalina 48% e estearato de magnésio 4%). O limite de detecção foi a menor concentração de MDMA obtida a partir da série de diluições que apresentou coeficiente de variação (CV), que não excedeu 20% em seis replicatas. O limite de quantificação foi a menor concentração de MDMA que apresentou um coeficiente de variação (CV) que não excedeu 10% em seis replicatas (Chasin *et al.*, 1998; Armbruster *et al.*, 1994; Needleman, Romberg, 1990).

Linearidade

O estudo de linearidade foi conduzido pela injeção de 6 concentrações da solução-padrão de MDMA em triplicata, juntamente com o padrão interno difenilamina. As seguintes concentrações foram utilizadas: 1,5; 10; 20; 30; 40 e 50 mg/mL em metanol, correspondentes às seguintes concentrações equivalentes nos comprimidos 3,0; 20; 40; 60; 80 e 100 mg de MDMA por 100 mg de comprimido ou cápsula (3; 20; 40; 60; 80 e 100% de MDMA).

Precisão intra e interensaio

A precisão intra e interensaio foi realizada analisando-se alíquotas das amostras de comprimido (REF 1) e da cápsula (REF 2), conduzidas em sextuplicata em três dias

diferentes. Os valores foram expressos pelo coeficiente de variação do método (CV).

Especificidade

A especificidade do método foi verificada utilizando compostos análogos e fármacos que poderiam estar presentes como adulterantes: anfetamina, metanfetamina, 3,4-metilenodioxianfetamina, 3,4-metilenodioxietilamfetamina, efedrina, pseudoefedrina, norefedrina e caféina. As estruturas químicas dessas substâncias são apresentadas na Figura 1. Todas essas substâncias foram injetadas no equipamento de cromatografia em fase gasosa em solução metanólica a 10 μ g/mL.

RESULTADOS

O comprimido de *ecstasy* (REF 1) e a cápsula (REF 2) apresentaram concentração de MDMA, respectivamente, de 32,4% e 79,7%, quando analisados pelo método proposto. Uma diluição de uma alíquota desse comprimido (REF 1) com excipientes na proporção de 1:20 foi necessária para se obter o limite de detecção do método, ou seja, uma concentração de 1,5 mg/100 mg (1,5% de MDMA). O limite de quantificação foi obtido com a diluição do comprimido (REF 1) com excipientes na proporção de 1:10, gerando uma concentração de 3 mg/100 mg (3% de MDMA).

A curva de calibração foi construída com concentrações de MDMA na faixa de 3 a 100%. A equação da reta obtida foi: $y = 0,126x - 0,40$, gerando um coeficiente de correlação (r^2) de 0,996. Com relação ao estudo de especificidade, os resultados dos tempos de retenção absolutos e relativos à difenilamina (padrão interno) são apresentados na Tabela I.

A precisão intra e interensaio, expressa pelo coeficiente de variação (CV) do método, verificada para a análise do comprimido de *ecstasy* (REF 1) foi respectivamente de 5,4 e 0,8%. A precisão intra e interensaio, verificada para a análise da cápsula de *ecstasy* (REF 2), foi respectivamente de 4,0 e 2,2%.

Amostras de *ecstasy* (3 cápsulas e 22 comprimidos) provenientes de 25 lotes de apreensão realizados em São Paulo foram submetidos ao método para caracterização da sua composição ativa e determinação da concentração de MDMA presente em sua formulação. As amostras foram pesadas e identificadas conforme sua forma, cor e logotipo. O conteúdo de MDMA variou de 30,9 a 92,7 mg. Algumas amostras que possuíam o mesmo logotipo estampado, porém oriundas de lotes diferentes, apresentaram diferenças consideráveis na quantidade de MDMA. Isto sugere que não são provenientes do mesmo fabricante

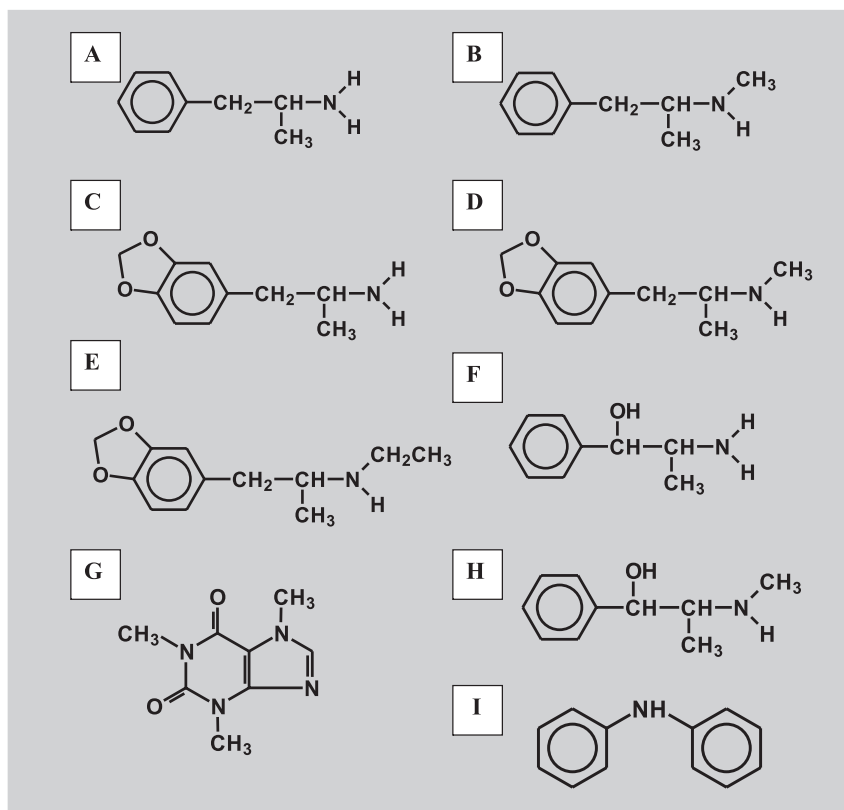


FIGURA 1 - Estruturas químicas das substâncias pesquisadas. (A) anfetamina, (B) metanfetamina, (C) 3,4-metilenodioxianfetamina, (D) 3,4-metilenodioximetanfetamina, (E) 3,4-metilenodioxietilamfetamina, (F) norefedrina, (G) cafeína, (H) efedrina e (I) difenilamina.

TABELA I - Tempos de retenção absolutos e relativos à difenilamina (padrão interno) obtidos para as substâncias pesquisadas no estudo de especificidade do método

Substância	Tempo de retenção absoluto (min)	Tempo de retenção relativo à difenilamina
Anfetamina	3,21	0,415
Metanfetamina	3,57	0,461
3,4-Metilenodioxianfetamina (MDA)	6,31	0,815
3,4-Metilenodioximetanfetamina (MDMA)	6,85	0,885
3,4-Metilenodioxietilamfetamina (MDEA)	7,30	0,943
Difenilamina (padrão interno)	7,74	-
Efedrina	5,20	0,671
Pseudoefedrina	5,19	0,671
Norefedrina	4,77	0,616
Cafeína	9,68	1,25

ou que durante o processo de mistura entre o princípio ativo e os excipientes não ocorreu homogeneização eficiente. Em algumas amostras, a MDMA não foi encontrada, sendo substituída por substâncias análogas como a anfetamina, a metanfetamina e a MDEA. Os resultados

estão apresentados na Tabela II. Um cromatograma da análise de um comprimido contendo MDMA e cafeína é apresentado na Figura 2. As fotos de alguns comprimidos e cápsulas analisados através do método proposto estão na Figura 3.

TABELA II – Resultados obtidos com a análise de amostras apreendidas como sendo *ecstasy*, utilizando o método validado por cromatografia em fase gasosa

Amostra	Forma	Cor	Logotipo	Peso (mg)	Substâncias ativas encontradas	Conc. de MDMA (%)	Qtde de MDMA na amostra (mg)
1	Comprimido redondo	Bege	“TT”	299,6	MDMA	23,3	69,8
2	Comprimido redondo	Bege	“TT”	307,3	MDMA	15,9	48,9
3	Comprimido redondo	Bege	“Pac man”	288,7	MDMA	24,5	70,7
4	Comprimido redondo	Bege	“Mitsubishi”	312,3	MDMA	23,7	74,0
5	Comprimido redondo	Bege	“Cavalo Ferrari”	272,5	MDMA	20,7	56,4
6	Comprimido redondo	Bege	“Cavalo alado”	249,6	MDMA	17,8	44,4
7	Comprimido redondo	Bege	“Euro”	343,0	MDMA	19,9	68,3
8	Comprimido redondo	Bege	“Mitsubishi”	333,0	MDMA	24,8	82,6
9	Comprimido redondo	Bege	“Cavalo Ferrari”	277,4	MDMA	19,3	53,5
10	Comprimido redondo	Bege	“TT”	295,6	MDMA	19,4	57,3
11	Comprimido redondo	Bege	“Cavalo Ferrari”	271,2	MDMA	32,7	88,7
12	Cápsula	Bege	-	116,3	MDMA	79,7	92,7
13	Comprimido redondo	Bege	“Flor”	279,7	MDMA	22,2	62,1
14	Comprimido redondo	Bege	“Tulipa”	235,4	MDMA	30,1	70,8
15	Cápsula	Bege	-	82,3	MDMA	61,2	50,4
16	Comprimido oval	Bege	“Fogueira”	482,1	MDMA	6,4	30,9
17	Comprimido redondo	Rosa pálido	“\$”(cifrão)	258,4	Anfetamina Cafeína	-	-
18	Cápsula	Verde	-	85,7	Metanfetamina	-	-
19	Comprimido redondo	Marrom	Liso	214,1	MDMA	29,5	63,2
20	Comprimido redondo	Bege	Liso	277,4	MDMA	20,4	56,6
21	Comprimido redondo	Ocre	Liso	199,3	MDMA	24,6	49,1
22	Comprimido redondo	Bege	“Índio”	301,4	MDMA Cafeína	19,9	60,0
23	Comprimido redondo	Cinza	Liso	296,5	MDEA	-	-
24	Comprimido redondo	Rosa	Liso	303,6	MDMA	21,9	66,5
25	Comprimido redondo	Rosa	“Diamante”	198,3	MDMA	30,6	60,7

MDMA = 3,4-metilenodioximetanfetamina, MDEA = 3,4-metilenodioxietilanfetamina

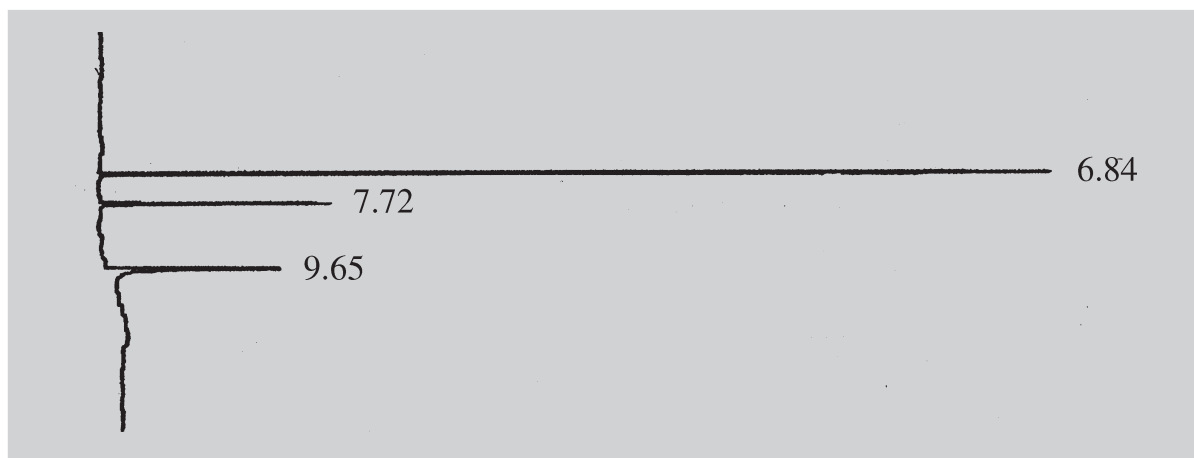


FIGURA 2 - Cromatograma obtido com a análise de uma amostra de comprimido de *ecstasy* identificado na TABELA II pelo número 22 (“Índio”) contendo MDMA (TR=6,84) e cafeína (TR=9.65). Padrão interno = difenilamina (TR=7.72). Tempo de retenção (TR) em minutos.

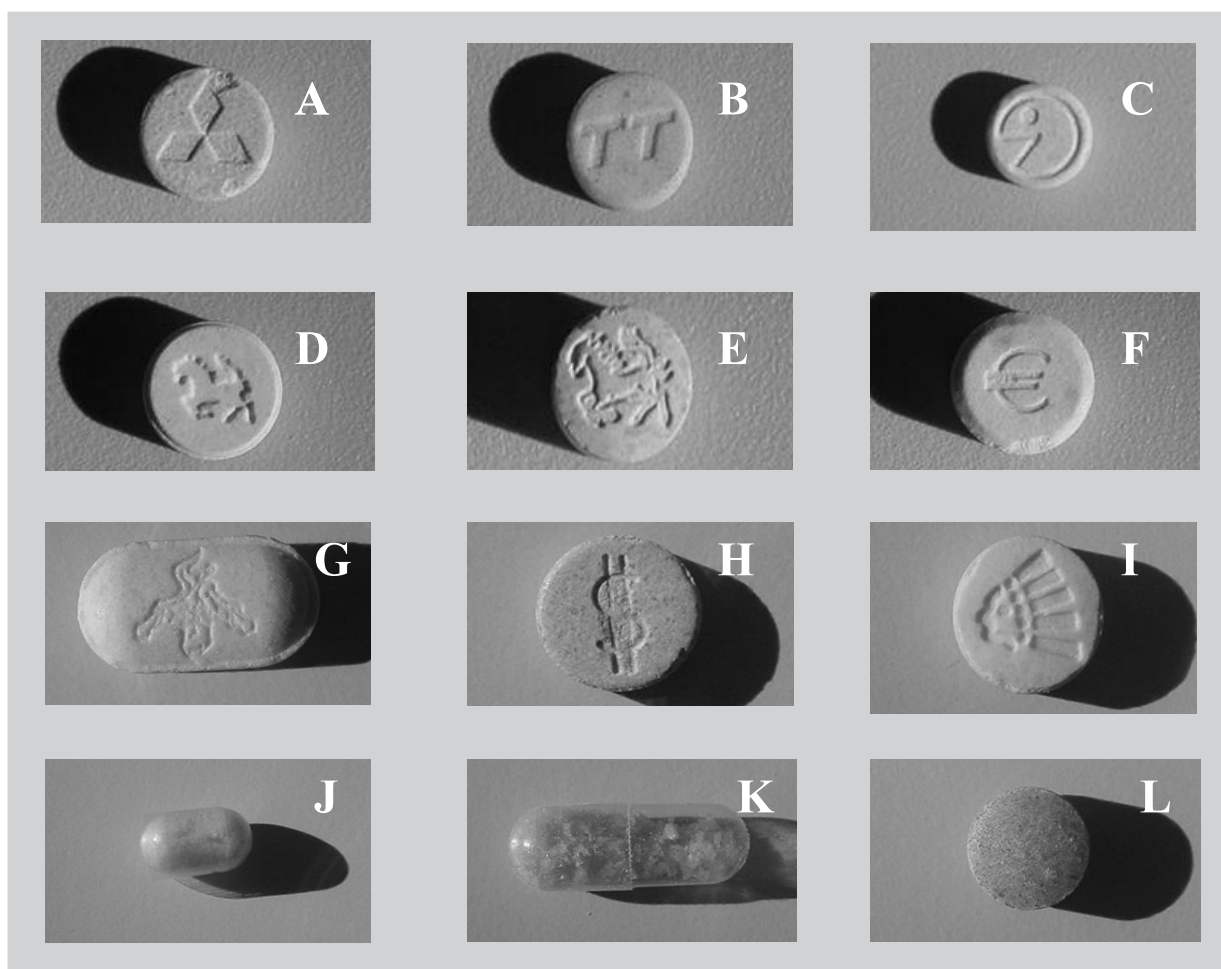


FIGURA 3 – Algumas amostras de comprimidos e cápsulas apreendidos como sendo *ecstasy* cuja composição foi determinada pelo método proposto por cromatografia em fase gasosa. (A) Comprimido “Mitsubishi”, (B) “TT”, (C) “Pac man”, (D) “Cavalo Ferrari”, (E) “Cavalo alado”, (F) “Euro”, (G) “Fogueira”, (H) “Cifrão”, (I) “Índio”, (J) Cápsula verde, (K) Cápsula bege e (L) Comprimido marrom liso.

DISCUSSÃO

Alguns métodos para determinação da composição de amostras de *ecstasy* têm sido relatados na literatura científica, utilizando técnicas de espectroscopia no infravermelho (Sondermann, Kovar, 1999), eletroforese capilar (Piette, Parmentier, 2002), cromatografia líquida (Cole *et al.*, 2002; Giroud *et al.*, 1997; Sadeghipour, Veuthey, 1997), cromatografia em fase gasosa e espectrometria de massa associada à cromatografia em fase gasosa (Silva *et al.*, 1998). Os resultados desses trabalhos têm demonstrado que não somente a MDMA está presente em amostras apreendidas como sendo *ecstasy*. Muitas vezes, compostos análogos, como a MDA e a MDEA podem ser as substâncias ativas encontradas na composição desses comprimidos e misturas com outros estimulantes como cafeína e efedrina não são incomuns. Também tem-se verificado que não somente a composição dos comprimidos de *ecstasy* têm apresentado variações, mas também a concentração e quantidade de MDMA encontrada. Estudo realizado por Sherlock *et al.* (1999) demonstrou que concentrações de MDMA variavam até 70 vezes entre os comprimidos analisados. Em outro estudo, realizado por Cole *et al.* (2002), comprimidos apreendidos na Inglaterra (n=136) apresentavam conteúdo de MDMA, que variava de 20 a 109 mg.

No presente trabalho, a cromatografia em fase gasosa com detector de nitrogênio/fósforo foi utilizada como técnica para a quantificação da MDMA presente em comprimidos apreendidos em São Paulo (SP) como sendo *ecstasy*. O método, baseado na dissolução direta de uma alíquota da amostra com metanol, demonstrou ser procedimento prático e rápido, em comparação com outros métodos em que são utilizadas fases de extração e pré-tratamento da amostra (Gimeno *et al.*, 2003; Silva *et al.*, 1998). Boa separação cromatográfica também foi obtida no estudo da especificidade, sendo possível detectar simultaneamente compostos análogos e adulterantes. A alíquota utilizada no método (5 mg) demonstrou ser representativa da amostra total, pois os estudos de precisão intra e interensaio realizados com um comprimido e uma cápsula de *ecstasy* apresentaram baixos coeficientes de variação (CV<6%).

Amostras de *ecstasy* apreendidas em São Paulo (SP) foram submetidas ao método validado para identificação de sua composição ativa. Embora os comprimidos apresentassem uma variedade na coloração, sugerindo diferentes tipos de pigmentos na sua composição, isto em nada interferiu na análise cromatográfica, assim como os excipientes da formulação também não interferiram.

Apesar da pequena quantidade de comprimidos e cápsulas analisados, variabilidade considerável foi encontrada tanto na composição ativa (MDMA, compostos análogos e adulterantes) como na quantidade de MDMA presente nas amostras pesquisadas. Em algumas amostras, inclusive, a MDMA não foi encontrada, sendo substituída por substâncias com maior potencial de causar dependência como a anfetamina e a metanfetamina. Essa variabilidade pode ter sérias implicações pois usuários da droga podem estar expostos a diversas doses e/ou diversas combinações com outros tipos de agentes psicoativos. Levando-se em consideração que usuários de *ecstasy* podem ser consumidores de outras drogas como cocaína, maconha, bebidas alcoólicas e alucinógenos (Baptista *et al.*, 2002), o risco de intoxicações se torna ainda mais elevado.

É possível que usuários de *ecstasy* aumentem a ingestão do número de comprimidos por vez, para obter o efeito desejado caso a concentração de MDMA esteja baixa na droga normalmente utilizada. Se houver mudança no fornecedor, para comprimidos mais concentrados em MDMA e se mantiver o mesmo padrão de uso, uma superdosagem pode ocorrer, aumentando o risco de intoxicações.

Portanto, a identificação dos componentes ativos do *ecstasy* se torna necessária, fornecendo informações adicionais para os profissionais da área emergencial e de tratamento, envolvidos na elucidação de casos de abuso da droga e intoxicações. Além disso, o esclarecimento das características das misturas de *ecstasy* no Brasil, através de análises toxicológicas sistemáticas, poderia dar indícios de possíveis fontes de produção, distribuição e origem da droga.

CONCLUSÕES

O método desenvolvido e validado para determinação de MDMA por cromatografia em fase gasosa com detector de nitrogênio/fósforo demonstrou ser simples, rápido e eficiente, podendo ser aplicado em laboratórios de toxicologia que dispõem deste equipamento. Nas amostras de *ecstasy* apreendidas em São Paulo (SP), variabilidade considerável foi encontrada tanto na composição ativa (MDMA, compostos análogos e adulterantes) como na quantidade de MDMA. Como não existe controle de qualidade no mercado de drogas ilícitas, observa-se risco adicional de intoxicação devido à possibilidade de exposição a concentrações diversas e combinação com outros fármacos psicoativos presentes nos comprimidos e cápsulas de *ecstasy*.

ABSTRACT

Validation of a gas-chromatographic method for the determination of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in ecstasy tablets

Ecstasy is illegally commercialized in the form of tablets with different aspects, colors, sizes, and logotypes. Chemically, ecstasy is 3,4-methylenedioxy-methamphetamine (MDMA), a synthetic compound with stimulant and hallucinogenic properties. Due to the great expansion of ecstasy abuse, the number of cases of intoxications by MDMA, analogs and eventual adulterant compounds has also increased. Some MDMA analog substances, such as 3,4-methylenedioxyethylamphetamine (MDEA), 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDA), methamphetamine and amphetamine have already been identified in ecstasy tablets. Caffeine and ephedrine are the most common adulterants also found. The aim of this paper is to describe the validation of an analytical method to quantify MDMA in ecstasy tablets and capsules. Gas-chromatography with nitrogen/phosphorous detector was used in the method, which consisted in the direct dissolution of the sample in methanol, centrifugation and convenient dilution of the supernatant. Analog substances to MDMA and adulterants were also identified. The limits of detection and quantification (LOQ and LOD) for MDMA were 1.5 and 3.0 mg/100 mg of tablet. Samples from 25 lots of tablets seized in the city of São Paulo were analyzed showing a considerable variability in composition and quantity of MDMA.

UNITERMS: MDMA. Ecstasy tablet. Gas-chromatography

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARMBRUSTER, D. A., TILLMAN, M. D., HUBBS, L. M. Limit of detection (LOD)/ Limit of quantitation (LOQ): comparison of the empirical and the statistical methods exemplified with GC-MS assays of abused drugs. *Clin. Chem.*, Washington, v.40, n.7, p.1233-1238, 1994.
- BAPTISTA, M. C., NOTO, A. R., NAPPO, S., CARLINI, E. A. O uso de êxtase (MDMA) na cidade de São Paulo e imediações: um estudo etnográfico. *J. Bras. Psiquiatria*, Rio de Janeiro, v.51, n.2, p.81-89, 2002.
- CHASIN, A. A. M., NASCIMENTO, E. S., RIBEIRO-NETO, L. M., SIQUEIRA, M. E. P. B., ANDRAUS, M. H., SALVADORI, M. C., FERNÍCOLA, N. A. G., GORNI, R., SALCEDO, S. Validação de métodos em análises toxicológicas: uma abordagem geral. *Rev. Bras. Toxicol.*, São Paulo, v.11, n.1, p.1-6, 1998.
- COLE, J. C., BAILEY, M., SUMNALL, H. R., WAGSTAFF, G. F., KING, L. A. The content of ecstasy tablets: implications for the study of their long-term effects. *Addiction*, Oxford, v.97, p.1531-1536, 2002.
- DOWNING, J. The psychological and physiological effects of MDMA on normal volunteers. *J. Psychoactive Drugs*, San Francisco, v.18, p.335-340, 1986.
- FERIGOLO, M., MEDEIROS, F. B., BARROS, H. M. T. "Êxtase": revisão farmacológica. *Rev. Saúde Pública*, São Paulo, v.32, n.5, p.487-495, 1998.
- GIMENO, P., BESACIER, F., CHAUDRON-THOZET, H. Optimization of extraction parameters for the chemical profiling of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) tablets. *Forensic Sci. Int.*, Lausanne, v.132, p.182-194, 2003.
- GIROUD, C., AUGSBURGER, M., SADEGHIPOUR, F., VARESI, E., VEUTHEY, J. L., RIVIER, L. Ecstasy-la situation en Suisse romande. *Praxis*, Bern, v.86, p.510-523, 1997.
- GREER, G., STRASSMAN, R. Information on ecstasy. *Am. J. Psychiatry*, Arlington, v.142, p.1391, 1985.
- GREER, G., TOLBERT, R. Subjective reports of the effects of MDMA in a clinical setting. *J. Psychoactive Drugs*, San Francisco, v.18, p.318-327, 1986.
- UNITED NATIONS OFFICE FOR DRUG CONTROL AND CRIME PREVENTION. World Drug Report 2000. New York: United Nations, 2000. 173p.
- NEEDLEMAN, S. B., ROMBERG, R. W. Limits of linearity and detection for some drugs of abuse. *J. Anal. Toxicol.*, Niles, v.14, p.34-38, 1990.
- NICHOLS, D. E. Differences between the mechanism of action of MDMA, MBDB and classic hallucinogens. Identification of a new therapeutic class: entactogens. *J. Psychoactive Drugs*, San Francisco, v.18, p.305-313, 1986.

- PIETTE, V., PARMENTIER, F. Analysis of illicit amphetamine seizures by capillary zone electrophoresis. *J. Chromatogr. A*, Amsterdam, v.979, p.345-352, 2002.
- SADEGHIPOUR, F., VEUTHEY, J. L. Sensitive and selective determination of methylenedioxyated amphetamines by high-performance liquid chromatography with fluorimetric detection. *J. Chromatogr. A*, Amsterdam, v.787, p.137-143, 1997.
- SHERLOCK, K., WOLFF, K., HAY, A. W., CONNER, M. Analysis of illicit ecstasy tablets: implications for clinical management in the accident and emergency department. *J. Accid. Emerg. Med.*, London, v.16, n.3, p.194-197, 1999.
- SIEGEL, R. K. MDMA nonmedical use and intoxication. *J. Psychoactive Drugs.*, San Francisco, v.18, p.349-354, 1986.
- SILVA O. A., YONAMINE, M., REINHARDT, V. E. Identificação de 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) e compostos relacionados por cromatografia em fase gasosa e espectrometria de massa em comprimidos de *ecstasy* apreendidos em São Paulo. *Rev. Farm. Bioquím. Univ. São Paulo*, São Paulo, v.34, n.1, p.33-37, 1998.
- SONDERMANN, N., KOVAR, K. A. Screening experiments of ecstasy street samples using near infrared spectroscopy. *Forensic Sci. Int.*, Lausanne, v.106, p.147-156, 1999.
- WOLFF, K., HAY, A., SHERLOCK, K., CONNER, M. Contents of "ecstasy". *Lancet*, London, v.346, p.1100-1101, 1995.

Recebido para publicação em 08 de julho de 2003.