

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Instituto de Ciências Exatas

Departamento de Química

Bernardo Schmitberger Moraes

**PERFILAMENTO DE IMPUREZAS EM AMOSTRAS DE *ECSTASY*
APREENDIDAS EM MINAS GERAIS UTILIZANDO MICROEXTRAÇÃO
EM FASE SÓLIDA E ANÁLISE POR CROMATOGRAFIA GASOSA
ACOPLADA À ESPECTROMETRIA DE MASSAS**

Belo Horizonte

2022

UFMG/ICEx/DQ. 1.509

D. 819

Bernardo Schmitberger Moraes

**PERFILAMENTO DE IMPUREZAS EM AMOSTRAS DE *ECSTASY* APREENDIDAS EM
MINAS GERAIS UTILIZANDO MICROEXTRAÇÃO EM FASE SÓLIDA E ANÁLISE POR
CROMATOGRAFIA GASOSA ACOPLADA À ESPECTROMETRIA DE MASSAS**

Dissertação apresentada ao Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Química.

Orientador: professor Helvécio Costa Menezes
Coorientadora: professora Zenilda de Lourdes Cardeal

Belo Horizonte

2022

Ficha Catalográfica

M827p
2022
D

Moraes, Bernardo Schmitberger.
Perfilamento de impurezas em amostras de ecstasy apreendidas em Minas Gerais utilizando microextração em fase sólida e análise por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas [manuscrito] / Bernardo Schmitberger Moraes. 2022.
128 f. : il., gráfs., tabs.

Orientador: Helvécio Costa Menezes.
Coorientadora: Zenilda de Lourdes Cardeal.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Minas Gerais - Departamento de Química.
Bibliografia: f. 99-104.
Anexos: f. 105-128.

1. Química analítica - Teses. 2. Drogas - Abuso - Minas Gerais - Teses. 3. Êxtase - Teses. 4. Anfetaminas - Abuso - Teses. 5. Cromatografia de gás - Teses. 6. Espectrometria de massa - Teses. 7. Preparação de amostra (Química) - Teses. 8. Extração (Química) - Teses. 9. Química legal - Teses. I. Menezes, Helvécio Costa, Orientador. II. Cardeal, Zenilda de Lourdes, Coorientadora. III. Título.

CDU 043



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

"Perfilamento de Impurezas em Amostras de *Ecstasy* Apreendidas em Minas Gerais Utilizando Microextração em Fase Sólida e Análise por Cromatografia Gasosa Acoplada á Espectrometria de Massas"

Bernardo Schmitberger Moraes

Dissertação aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:

Prof. Helvécio Costa Menezes - Orientador
UFMG

Profa. Zenilda de Lourdes Cardeal - Coorientadora
UFMG

Prof. Bruno Gonçalves Botelho
UFMG

Dr. Washington Xavier de Paula
Polícia Civil

Belo Horizonte, 17 de agosto de 2022.



Documento assinado eletronicamente por **Helvecio Costa Menezes, Professor do Magistério Superior**, em 17/08/2022, às 12:57, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Zenilda de Lourdes Cardeal, Professora do Magistério Superior**, em 19/08/2022, às 11:33, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

Documento assinado eletronicamente por **Bruno Goncalves Botelho, Professor do Magistério**



Superior, em 19/08/2022, às 17:19, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Washington Xavier de Paula, Usuário Externo**, em 22/08/2022, às 11:33, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1676152** e o código CRC **67D530F8**.

Aos que se foram e deixaram saudades: meu pai, minha avó e meu avô.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha mãe, Regina, por todo o amor, carinho e dedicação comigo. Ao meu pai, Eduardo, que forneceu todo o amor e incentivo necessários para que eu chegasse até aqui. À minha irmã, Carolina, por sempre me incentivar a ser cada dia melhor. Ao meu cunhado, Daniel, pela parceria e apoio de sempre. Ao meu sobrinho, Benjamin, por sempre nos iluminar. Foram dois anos difíceis, mas, com todo amor e união, superamos mais essa etapa. E superaremos todas as próximas.

À minha namorada, Vivi, pelo amor, suporte e companheirismo, e por todo o tempo que passamos juntos. Você foi fundamental para que eu chegasse até aqui. Eu amo você!

Aos meus orientadores, Helvécio e Zenilda, por todo o conhecimento transmitido e por aceitarem se aventurar em um projeto novo comigo. Ao Yuri, por todos os conselhos, apoio e orientação. Sem vocês, esse trabalho não estaria completo.

Aos meus avós, Zezinho, Marica, Ney e Lourdes, e à minha tia Adriene, que sempre me acolheram quando necessário. A todos os meus tios, tias, primos e primas.

À minha segunda família, André, Dani, Filipe, Gabriel, Jéssica, Miguel, Leon e Vitor. Aos grandes amigos Diogo, Dai, Candiotto, Marcelo, Gadu, Plotz, Pinta, Alexandre, Gu, Isabela, Ingridy, Erick, Gustavo, Érica e Felipe. Nada disso seria possível sem vocês.

Aos amigos do ACS Student Chapter UFMG, o melhor grupo de extensão do mundo.

A Rogério, Cíntia, Coelho, Mariana, Bárbara, Bruno e Felipe e todos os demais peritos, funcionários, estagiários e estudantes da STFQL.

Aos amigos da Rede Mineira de Cromatografia Avançada, especialmente Nayara, Lílian e Josimar, pelo apoio e pela descontração no laboratório.

Aos mentores e orientadores que tive na minha jornada: Pierre, Gilson, Dayse, Jefferson e Amary. A todos os professores e professoras que trilharam meu caminho.

Ao Departamento de Química e ao Programa de Pós-Graduação em Química e todos os seus funcionários.

À Polícia Civil de Minas Gerais, pela parceria.

À UFMG, que sempre será minha casa e onde sempre me sentirei confortável. Ao CEFET-MG, pela melhor formação que eu poderia ter. Ao CNPq, pelo auxílio financeiro.

“Em algum lugar, algo incrível está esperando
ser descoberto.” – Carl Sagan

RESUMO

A síntese clandestina de 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA), princípio ativo da droga popularmente conhecida como *ecstasy*, geralmente não passa por protocolos de higiene e purificação de reagentes e produtos, e, assim, uma série de impurezas, como subprodutos de síntese e intermediários, acaba por ser carregada até o produto final – o comprimido. A coleta de informações sobre essas impurezas recebe o nome de perfilamento, que é uma poderosa ferramenta e pode auxiliar na adoção de estratégias para combate ao tráfico. Neste trabalho, 89 amostras de *ecstasy* apreendidas pela Polícia Civil de Minas Gerais foram preparadas por um método harmonizado na literatura e analisadas por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas. Dessas amostras, 38 foram posteriormente preparadas por microextração em fase sólida por imersão direta (DI-SPME), com fibra de divinilbenzeno-polidimetilsiloxano, de modo a avaliar a viabilidade dessa técnica, cujos parâmetros foram otimizados por meio de um planejamento multivariado. Ao todo, 72 espécies químicas diferentes foram detectadas nas 89 amostras; realizaram-se análises de componentes principais e de agrupamento hierárquico, além de métricas de correlação. O perfilamento realizado pelo método harmonizado revelou semelhanças entre amostras cujos comprimidos eram fisicamente distintos, algo que passaria despercebido em análises de rotina – e também mostrou que amostras com comprimidos praticamente idênticos podem ter origens distintas. Além disso, notou-se um teor atipicamente elevado de 3,4-metilenodioxifenilpropan-2-ol, um subproduto de síntese da MDMA, em algumas amostras. Também foram detectados alguns compostos que indicam que rotas de síntese específicas foram empregadas em certas amostras. Em relação à otimização da extração no preparo por DI-SPME, mostraram-se relevantes os fatores pH, tempo de dessorção, massa de amostra e tempo de extração. A DI-SPME provou-se promissora no contexto do perfilamento ao fornecer resultados comparáveis com os do método harmonizado. Em todos os casos, o desvio padrão relativo das áreas dos picos e o desvio do tempo de retenção das principais espécies mostraram-se dentro de limites aceitáveis. Foi possível concluir que o perfilamento é uma ferramenta promissora no combate ao tráfico de drogas no Brasil.

Palavras-chave: Perfilamento. *Ecstasy*. MDMA. GC/MS. DI-SPME.

ABSTRACT

The active ingredient of street drug ecstasy, 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA), is generally synthesized under little or no hygiene and purifications protocols, and thus a number of impurities, such as byproducts and intermediates is carried over to the final product – the tablet. To collect data on these impurities is called chemical profiling, which is a powerful tool to aid law enforcement in fighting drug trafficking. In the present work, 89 street samples, seized by Civil Police of Minas Gerais, were prepared by a harmonized method described in the literature, and analyzed by gas chromatography coupled to mass spectrometry. Out of these samples, 38 were prepared by direct immersion solid-phase microextraction (DI-SPME), with a divinylbenzene-polydimethylsiloxane-coated fiber, to evaluate this technique's feasibility, whose parameters were optimized by a multivariate design. In total, 72 different chemical species were detected in the 89 samples; principal component analyses, hierarchical cluster analyses and correlation metrics were performed. Profiling by the harmonized method revealed similarities among samples whose tablets were physically different, which would go unnoticed in routine analyses. It also showed that samples with nearly identical tablets can have different origins. Besides that, it was noticed a unusually high content of 3,4-methylenedioxyphenylpropan-2-ol, a MDMA synthesis byproduct, in some samples. Some synthesis route-specific compounds were also detected in certain samples. Regarding the DI-SPME optimization, four factors were relevant: pH, desorption time, sample mass and extraction time. DI-SPME proved itself promising in the context of profiling by providing results comparable to those of the harmonized method. In all cases, relative standard deviation and retention time shift were acceptable. It was concluded that profiling is a promising tool in fighting drug trafficking in Brazil.

Keywords: Profiling. Ecstasy. MDMA. GC/MS. DI-SPME.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Estrutura da MDMA.....	19
Figura 2 Exemplos de comprimidos de ecstasy	22
Figura 3 Apreensões globais e número global de usuários de ATS em 2019.....	25
Figura 4 Distribuição da quantidade média anual de ATS apreendidos por região e sub-região entre 2015 e 2019.....	25
Figura 5 Isomerização do safrol em isossafrol	27
Figura 6 Transformação do isossafrol em piperonal com diferentes agentes oxidantes	28
Figura 7 Síntese da MDP2P a partir do safrol pelo método de Wacker	29
Figura 8 Síntese da MDP2P a partir do isossafrol pelo método da oxidação com perácido	29
Figura 9 Obtenção do produto paralelo MDP1P a partir da desidratação do isossafrol glicol	30
Figura 10 Síntese da MDP2P a partir do piperonal pelo método no nitroetano	30
Figura 11 Síntese da MDMA a partir da MDP2P pelas rotas de aminação reductiva com diferentes agentes redutores	31
Figura 12 Reação da MDP2P com amônia e dimetilamina, impurezas presentes na metilamina, formando respectivamente MDA e MDDMA.....	32
Figura 13 Redução da MDP2P a MDP2P-OH.....	32
Figura 14 Síntese da MDMA a partir da MDP2P pelas rotas de Leuckart	33
Figura 15 Reação da MDP2P com acetamida e <i>N</i> -metilacetamida, impurezas presentes na formamida e <i>N</i> -metilformamida, formando respectivamente <i>N</i> -acetil-MDA e <i>N</i> -acetil-MDMA	33
Figura 16 Síntese da MDMA a partir do safrol pela rota do bromopropano	34
Figura 17 Síntese da MDMA a partir da MDP2P pela rota do tosilato	35
Figura 18 Síntese da MDP2P a partir do piperonal passando pelo MDP2P-metilglicidato de metila	36
Figura 19 Síntese da MDMA a partir da <i>t</i> -BOC-MDMA	37
Figura 20 Síntese da MDP2P a partir do helional.....	38
Figura 21 Síntese do piperonal a partir da piperina por diferentes rotas.....	39
Figura 22 Síntese do piperonal a partir da vanilina.....	40
Figura 23 Síntese do safrol a partir do catecol	40
Figura 24 Síntese do safrol a partir do eugenol.....	41
Figura 25 Representação esquemática de um processo de extração por DI-SPME.....	44
Figura 26 Cromatograma obtido em GC/MS no modo varredura da amostra 28 (“Heineken 3”) preparada pelo método harmonizado europeu	55

Figura 27 Histogramas gerados a partir da análise das amostras do grupo B considerando as quinze espécies monitoradas.....	61
Figura 28 Dendrograma gerado a partir da HCA das amostras do grupo B considerando as quinze espécies monitoradas.....	65
Figura 29 Gráfico das pontuações das amostras do grupo B na CP1 e CP2 considerando as quinze espécies monitoradas.....	66
Figura 30 Gráfico de pesos das variáveis na CP1 no modelo do grupo B.....	67
Figura 31 Gráfico de peso das variáveis na CP2 no modelo do grupo B.....	67
Figura 32 Gráfico <i>biplot</i> da CP1 e CP2 no modelo do grupo B considerando as quinze espécies monitoradas e com dados reduzidos à raiz quarta.....	70
Figura 33 Histogramas gerados a partir da análise das amostras do grupo B considerando nove espécies.....	71
Figura 34 Dendrograma gerado a partir da HCA das amostras do grupo B considerando nove espécies.....	74
Figura 35 Gráfico das pontuações das amostras do grupo B na CP1 e CP2 considerando as nove espécies.....	75
Figura 36 Gráfico de pesos das variáveis na CP1 no modelo do grupo B considerando nove espécies.....	76
Figura 37 Gráfico de pesos das variáveis na CP2 no modelo do grupo B considerando nove espécies.....	76
Figura 38 Histogramas gerados a partir da análise das amostras do grupo A considerando nove espécies.....	80
Figura 39 Dendrograma gerado a partir da HCA das amostras do grupo A considerando nove espécies.....	83
Figura 40 Gráfico <i>biplot</i> da CP1 e CP2 no modelo do grupo A considerando nove espécies.....	83
Figura 41 Cromatograma obtido em GC/MS no modo varredura da amostra 60 (“Infinito”) preparada pelo método harmonizado europeu.....	87
Figura 42 Cromatograma obtido em GC/MS no modo varredura da amostra 9 (“Snapchat”) preparada por DI-SPME.....	91
Figura 43 Dendrograma gerado a partir da HCA das amostras do grupo A preparadas por DI-SPME considerando oito espécies.....	93
Figura 44 Gráfico das pontuações na CP1 e CP2 considerando oito espécies das amostras do grupo A preparadas por DI-SPME.....	94
Figura 45 Gráfico de pesos das variáveis na CP1 no modelo do grupo A com preparo por DI-SPME.....	95

Figura 46 Gráfico de pesos das variáveis na CP2 no modelo do grupo A com preparo por DI-SPME.....	96
Figura 47 Fotografias dos comprimidos do grupo B	107
Figura 48 Cromatogramas sobrepostos das três replicatas da amostra 70 (“Warner Bros.”) com preparo por DI-SPME e fibra com revestimento DVB-PDMS.....	117
Figura 49 Cromatogramas sobrepostos das três replicatas da amostra 70 (“Warner Bros.”) com preparo por DI-SPME e fibra com revestimento CAR-DVB-PDMS	117
Figura 50 Cromatogramas sobrepostos das três replicatas da amostra 70 (“Warner Bros.”) com preparo por DI-SPME e fibra com revestimento PA.....	118
Figura 51 Cromatogramas sobrepostos da replicata R1 da amostra 70 (“Warner Bros.”) com preparo por DI-SPME e três revestimentos diferentes de fibra	118
Figura 52 Cromatogramas sobrepostos da replicata R2 da amostra 70 (“Warner Bros.”) com preparo por DI-SPME e três revestimentos diferentes de fibra	119
Figura 53 Cromatogramas sobrepostos da replicata R3 da amostra 70 (“Warner Bros.”) com preparo por DI-SPME e três revestimentos diferentes de fibra	119
Figura 54 Cromatograma do ensaio 1 da triagem multivariada de fatores.....	120
Figura 55 Cromatograma do ensaio 2 da triagem multivariada de fatores.....	120
Figura 56 Cromatograma do ensaio 3 da triagem multivariada de fatores.....	121
Figura 57 Cromatograma do ensaio 4 da triagem multivariada de fatores.....	121
Figura 58 Cromatograma do ensaio 5 da triagem multivariada de fatores.....	122
Figura 59 Cromatograma do ensaio 6 da triagem multivariada de fatores.....	122
Figura 60 Cromatograma do ensaio 7 da triagem multivariada de fatores.....	123
Figura 61 Cromatograma do ensaio 8 da triagem multivariada de fatores.....	123
Figura 62 Cromatograma do ensaio 9 da triagem multivariada de fatores.....	124
Figura 63 Cromatograma do ensaio 10 da triagem multivariada de fatores.....	124
Figura 64 Cromatograma do ensaio 11 da triagem multivariada de fatores.....	125
Figura 65 Recorte dos cromatogramas sobrepostos dos ensaios 1 a 11 da triagem multivariada de fatores, com destaque para o pico referente à espécie C	125
Figura 66 Recorte dos cromatogramas sobrepostos dos ensaios 1 a 11 da triagem multivariada de fatores, com destaque para o pico referente à espécie H	126
Figura 67 Diagrama de Pareto referente à área total	127
Figura 68 Diagrama de Pareto referente à área relativa de MDP2P	127
Figura 69 Diagrama de Pareto referente à área relativa de <i>N</i> -acetil-MDMA	128

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Condições de GC e MS no método harmonizado	49
Tabela 2 Condições de GC e MS no método por DI-SPME.....	52
Tabela 3 Fatores e níveis empregados na triagem multivariada.....	53
Tabela 4 Ensaios realizados na triagem multivariada	53
Tabela 5 Relação abrangente de espécies identificadas nos cromatogramas obtidos por GC/MS após extração pelo método harmonizado europeu	56
Tabela 6 DTR das espécies monitoradas	59
Tabela 7 Desvio padrão relativo das áreas da amostra 70	60
Tabela 8 Espécies-chave usadas na estimativa da rota de síntese do grupo B.....	78
Tabela 9 Espécies-chave usadas na estimativa da rota de síntese do grupo A.....	84
Tabela 10 Respostas dos ensaios da triagem multivariada	88
Tabela 11 Contrastes dos fatores da triagem multivariada	89
Tabela 12 DTR das espécies monitoradas no preparo por DI-SPME	92
Tabela 13 Descrição dos comprimidos das amostras dos grupos A e B.....	105

LISTA DE ABREVIATURAS

1-metoxi-MDP2P: 3,4-metilenodioxifenil-1-metoxi-propan-2-ona

2-cloro-MDP2P: 2-cloro-4,5-metilenodioxifenilpropan-2-ona

5-HT: serotonina

ADT: adulterante

Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AMDIS: *Automated Mass Spectral Deconvolution and Identification System*

ATS: estimulante da classe das anfetaminas

CAR-DVB-PDMS: carboxen-divinilbenzeno-polidimetilsiloxano

CAS: *Chemical Abstracts Service*

CHAMP: projeto europeu de harmonização dos métodos de perfilamento de ATS

CP: componente principal

CPM: coeficiente de Pearson modificado

CQM: coeficiente de cosseno quadrado modificado

DA: dopamina

DE: distância euclidiana

DEA: *Drug Enforcement Administration*

DI: imersão direta

DI-SPME: microextração em fase sólida por imersão direta

DPR: desvio padrão relativo

DTR: desvio do tempo de retenção

DVB-PDMS: divinilbenzeno-polidimetilsiloxano

GC: cromatografia gasosa

GC/MS: cromatografia gasosa acoplada à detecção por espectrometria de massas

HCA: análise de agrupamento hierárquico

HPLC: cromatografia líquida de alto desempenho

HS: *headspace*

IC: impureza de contato

ICP-MS: espectrometria de massas por plasma acoplado indutivamente

INT: intermediário

IRL: índice de retenção linear

LLE: extração líquido-líquido

LUB: lubrificante

MA: metanfetamina

MDA: 3,4-metilenodioxianfetamina

MD-benzil-MDMA: 3,4-metilenodioxibenzil-3,4-metilenodioximetanfetamina

MD-benzoil-MDMA: 3,4-metilenodioxibenzoil-3,4-metilenodioximetanfetamina

MDDMA: 3,4-metilenodioxidimetilanfetamina

MDDPIA: di[1-(3,4-metilenodioxifenil)-2-propil]amina

MDDPIMA: di[1-(3,4-metilenodioxifenil)-2-propil]metilamina

MDEA: 3,4-metilenodioxietilanfetamina

MDMA: 3,4-metilenodioximetanfetamina

MDP1P: 3,4-metilenodioxifenilpropan-1-ona

MDP1P-OH: 3,4-metilenodioxifenilpropan-1-ol

MDP2P ou PMK: 3,4-metilenodioxifenilpropan-2-ona

MDP2P-OH ou PMK-OH: 3,4-metilenodioxifenilpropan-2-ol

MDP3B: 3-(3,4-metilenodioxifenil)-but-3-en-2-ona

MDPBP: 3,4-metilenodioxifenil-2-bromopropano

MS: espectrometria de massas

N-acetil-MDA: *N*-acetil-3,4-metilenodioxianfetamina

N-acetil-MDMA: *N*-acetil-3,4-metilenodioximetanfetamina

NE: norepinefrina

N-formil-MDA: *N*-formil-3,4-metilenodioxianfetamina

N-formil-MDMA: *N*-formil-3,4-metilenodioximetanfetamina

N-metil-MDB: *N*-metil-3,4-metilenodioxibenzilamina

NSP: Novas Substâncias Psicoativas

ONU: Organização das Nações Unidas

PA: poliacrilato

PCA: análise de componentes principais

PCMG: Polícia Civil de Minas Gerais

PRE: precursor

RMN: espectroscopia de ressonância magnética nuclear

S/N: sinal-ruído

SAR: Subsistema de Alerta Rápido sobre Drogas

Sisnad: Sistema Nacional de Políticas Públicas sobre Drogas

SNC: sistema nervoso central

SPME: microextração em fase sólida

SUB: subproduto

SVS: Secretaria de Vigilância em Saúde

SWGDRUG: *Scientific Working Group for the Analysis of Seized Drugs*

t-BOC-MDMA: *N*-*tert*-butoxicarbonil-3,4-metilenodioximetanfetamina

THF: tetrahidrofurano

TIC: *total ion current*

TR: tempo de retenção

UNODC: Escritório sobre Drogas e Crimes da ONU

α -hidroxi-MDP2P: alfa-hidroxi-3,4-metilenodioxifenil-2-propanona

α -metoxi-MDMA: alfa-metoxi-3,4-metilenodioximetanfetamina

SUMÁRIO

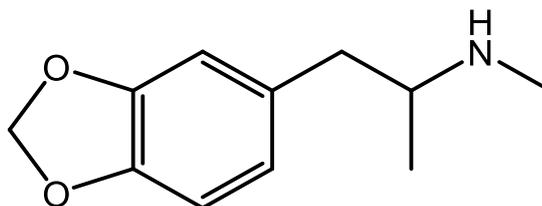
1. INTRODUÇÃO	18
1.1. Informações preliminares sobre drogas de abuso, MDMA, ATS e <i>ecstasy</i>	18
1.2. Principais precursores da MDMA e suas rotas de síntese	26
1.3. Principais rotas de síntese da MDMA	30
1.4. Estratégias de inteligência e perfilamento	40
1.5. Microextração em fase sólida	43
2. OBJETIVOS	45
2.1. Objetivo geral	45
2.2. Objetivos específicos.....	45
3. METODOLOGIA	46
3.1. Lista de equipamentos e materiais	46
3.2. Lista de soluções e reagentes	46
3.3. Lista de <i>softwares</i>	47
3.4. Procedimentos	47
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	55
4.1. Perfilamento das amostras preparadas pelo método harmonizado europeu.....	55
4.2. Otimização das condições da microextração em fase sólida por imersão direta.....	88
4.3. Perfilamento das amostras do grupo A preparadas por microextração em fase sólida por imersão direta	91
5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS	97
REFERÊNCIAS	99
APÊNDICE A – DESCRIÇÕES E FOTOS DOS COMPRIMIDOS	105
APÊNDICE B – ESTRUTURAS DAS ESPÉCIES MONITORADAS E DAS ESPÉCIES-CHAVE PARA ESTIMATIVA DE ROTA DE SÍNTESE	113
APÊNDICE C – CROMATOGRAMAS DAS ETAPAS DE ESCOLHA DE REVESTIMENTO DE FIBRA E TRIAGEM MULTIVARIADA DE FATORES	117
APÊNDICE D – DIAGRAMAS DE PARETO DA TRIAGEM MULTIVARIADA DE FATORES	127

1. INTRODUÇÃO

1.1. Informações preliminares sobre drogas de abuso, MDMA, ATS e *ecstasy*

A Lei nº 11.343, de 23 de agosto de 2006 (e suas modificações, como aquelas adicionadas pela Lei nº 13.840, de 5 de junho de 2019),^{1,2} além de instituir o Sistema Nacional de Políticas Públicas sobre Drogas (Sisnad), proíbe em todo o território nacional as drogas, entendidas nessa normativa como “substâncias ou produtos capazes de causar dependência.” A especificação das drogas se dá por meio da portaria nº 344, de 12 de maio de 1988, publicada pela Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), órgão então vinculado ao Ministério da Saúde e cujo papel é hoje desempenhado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).³ Essa portaria leva em consideração a Convenção Única sobre Entorpecentes, de 1961,⁴ a Convenção sobre Substâncias Psicotrópicas, de 1971,⁵ e a Convenção contra o Tráfico Ilegal de Narcóticos e Substâncias Psicotrópicas, de 1988 – todas coordenadas pela Organização das Nações Unidas (ONU) e internalizadas no ordenamento jurídico brasileiro –,⁶ sendo que, desde 2017, adota-se o controle genérico, que proscribe substâncias genéricas com base em sua classe estrutural.⁷

A referida portaria contém uma classificação por listas segundo o controle exercido sobre as substâncias a elas relacionadas. Uma das substâncias que se encontra na lista F (“Lista das substâncias de uso proscrito no Brasil”, ou seja, que contém os compostos com as maiores restrições), e que ganhou notoriedade nas últimas décadas, é a 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA), princípio ativo mais comum da droga conhecida como *ecstasy*, uma das drogas sintéticas mais consumidas do mundo.⁸ A história da MDMA remonta ao ano de 1912, quando a indústria farmacêutica alemã Merck KGaA a sintetizou pela primeira vez, como precursora de um fármaco que rivalizasse com o anti-hemorrágico hidrastinina, patenteado pela concorrente Bayer.^{9,10} Após algumas décadas de incertezas sobre seus efeitos terapêuticos e toxicológicos, o *ecstasy* ganhou imensa popularidade na década de 1980, quando começou a ser produzido em larga escala e a ser usado de maneira recreativa, sobretudo em festas e shows. Em 1985, a Agência de Fiscalização de Drogas dos Estados Unidos (DEA, do inglês *Drug Enforcement Administration*) classificou a MDMA na sua Tabela I, que engloba substâncias com alto potencial de abuso e sem uso médico permitido em território americano – classificação que permanece até hoje.^{11,12} A MDMA, cuja estrutura está representada na Figura 1, também está presente na Tabela I do Escritório sobre Drogas e Crime da ONU (UNODC), que contém os compostos com as maiores restrições de uso.^{5,13}

Figura 1 Estrutura da MDMA

Fonte: elaborada pelo autor.

A MDMA, quando na configuração de base livre, apresenta-se como um óleo de coloração esbranquiçada e “cheiro de mofo”, além de ter seu gosto descrito como “ardente” ou “cáustico”. É ainda pouco solúvel em água, mas de elevada solubilidade em diversos solventes orgânicos; seu coeficiente logarítmico de partição octanol-água é de 2,15. Por possuir um grupamento amina secundária, a MDMA é, em termos químicos, uma base fraca (sua constante logarítmica de ionização é estimada em 9,9) – e, portanto, reage com ácidos para formar sais, que, por sua vez, se apresentam geralmente como sólidos brancos ou incolores, prontamente solúveis em água e “amargos ao paladar”.^{14,15} O contra-íon mais corriqueiro é o cloreto, mas sais de brometo e fosfato também são encontrados.¹⁶ A forma oleosa da droga é mais rara, em detrimento da forma salina, extremamente mais comum.

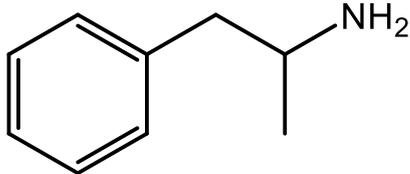
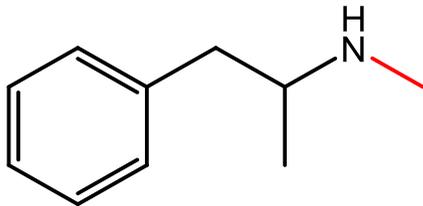
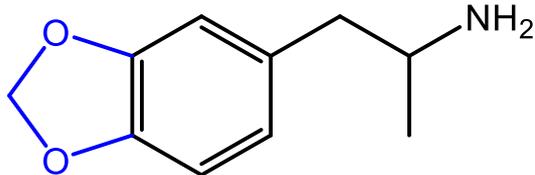
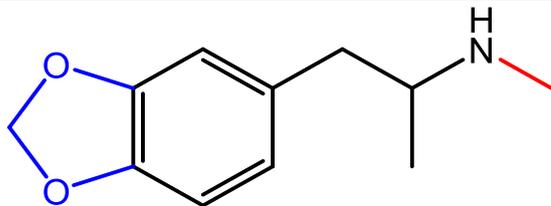
Há na estrutura da molécula de MDMA um carbono assimétrico, o que significa que esse composto possui dois isômeros ópticos, além de poder ser encontrado como uma mistura deles, racêmica ou não – sendo a mistura racêmica a forma mais comumente encontrada nos comprimidos.¹⁷ A diferença entre os potenciais de causar dependência entre essas conformações e misturas é pouco explorada na literatura, com algumas referências indicando que, em ratos, o isômero S(+)-MDMA é mais potente do que sua contraparte R(-)-MDMA.¹⁸⁻²⁰ Dissertar sobre essas diferenças não é, no entanto, o foco do presente trabalho, e, para todos os fins neste texto, o termo “MDMA” será usado sem distinção isomérica.

Em termos toxicológicos, a MDMA pertence ao grupo das drogas estimulantes do sistema nervoso central (SNC).²¹ O esqueleto de sua estrutura, contendo um anel aromático ligado a um grupamento isopropilamina, revela ainda que essa droga é um estimulante da classe das anfetaminas (ATS, do inglês *amphetamine-type stimulant*), também chamadas de feniletilaminas ou fenetilaminas.^{8,22} Para fins comparativos, o Quadro 1 relaciona as estruturas dos principais ATS.

O mecanismo de ação dos ATS, e da MDMA em particular, se dá por uma interrupção dos ciclos dos neurotransmissores do SNC serotonina (5-HT), dopamina (DA) e norepinefrina (NE), cujas estruturas estão representadas no Quadro 2.^{23,24} A MDMA se liga à

proteína dos transportadores desses neurotransmissores, que são responsáveis por sua recepção – ou seja, sua captura após a liberação do terminal nervoso, processo natural que diminui a concentração disponível do neurotransmissor – e promove um efeito reverso na função desses transportadores. De maneira resumida, a MDMA faz com que os transportadores de 5-HT, DA e NE liberem mais desses neurotransmissores em vez de recapturá-los – sendo sua atuação mais intensa sobre o sistema da 5-HT.^{11,25}

Quadro 1 Estruturas dos principais estimulantes da classe das anfetaminas

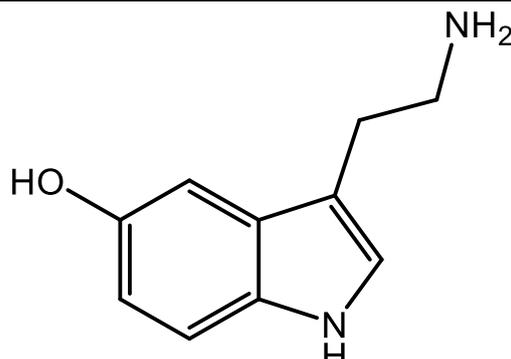
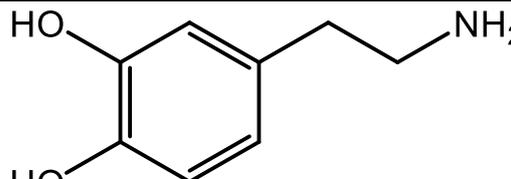
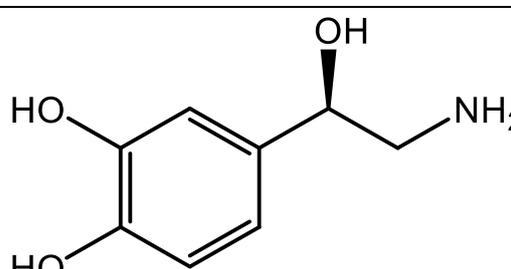
ATS (sigla, quando existente)	Estrutura
Anfetamina	
Metanfetamina (MA)	
3,4-Metilenodioxianfetamina (MDA)	
3,4-Metilenodioximetanfetamina (MDMA)	

Fonte: elaborado pelo autor.

É importante ressaltar que, ao passo de que a MDA e a MDMA são terminantemente proibidas em território nacional, por estarem classificadas na lista F da portaria nº 344 da SVS e não possuírem usos legítimos conhecidos, a anfetamina e a MA são usadas em algumas preparações farmacêuticas legais – e, por isso, estão dispostas na lista A3 (“Lista das substâncias psicotrópicas”) da referida portaria, o que significa que, ao menos em tese, é necessária uma notificação de receita médica para obtê-las.^{3,13} A anfetamina é empregada em alguns produtos destinados ao tratamento de narcolepsia (distúrbio do sono) e também em supressores de apetite; já a MA tem aplicações na remediação do transtorno do déficit de atenção com hiperatividade.¹³ Essa distinção faz com que o perfil de tráfico e produção da MDA e MDMA seja diferente do perfil da anfetamina e MA.^{13,26,27} Neste trabalho, maior atenção será dada aos fatores relacionados à MDMA e ao *ecstasy*.

Grande parte dos usuários de *ecstasy* relata aumento na sensação de bem-estar, euforia, extroversão, sociabilidade e empatia – sensações que podem ser resumidas pelo potencial empatógeno e entactógeno da droga –, efeitos que estão possivelmente associados à atuação sobre os ciclos de 5-HT e DA e que presumivelmente justificam o consumo da droga por parte de seus usuários. É em função desse tipo de efeitos que o *ecstasy* recebeu apelidos como “droga do amor” (do inglês *love drug*) e “droga de boate” (*club drug*), além, é claro, de sua popularidade em shows e festas, especialmente as chamadas *raves* – festas de música e dança eletrônica, onde o consumo de *ecstasy* parece ter se intensificado ao longo das décadas.^{13,21,28} Ocorrem também efeitos sobre a regulação térmica do organismo do usuário, provavelmente mediados pela desregulação do ciclo da NE.^{24,29} Os efeitos decorrentes do uso de um comprimido típico duram de 3 a 6 horas em média, mas esse tempo pode ser estendido pela ingestão de uma segunda dose.²⁴

Quadro 2 Estruturas dos neurotransmissores cujos ciclos são afetados pela MDMA

Neurotransmissor (sigla)	Estrutura
Serotonina (5-HT)	
Dopamina (DA)	
Norepinefrina (NE)	

Fonte: elaborado pelo autor.

Os efeitos adversos da exposição aguda incluem náusea e vômitos, dor de cabeça, fadiga, ansiedade, hipertermia e aumento na pressão sanguínea, que podem até evoluir a um quadro fatal.^{11-13,24,29} Nos casos mais graves, o óbito pode ocorrer em apenas duas horas após o uso, podendo esse tempo ser prolongado para até 60 horas.²⁹ Em relação ao

uso crônico, a MDMA pode acarretar ao usuário uma grande dificuldade de sentir prazer, em razão de danos ao sistema da 5-HT em humanos – alguns de maneira irreversível –, conforme apontam alguns estudos.^{12,29} Quadros de depressão, ansiedade, danos permanentes ao SNC e ao fígado e alterações no humor, além do desenvolvimento de tolerância, são outros sintomas detectados em usuários assíduos de *ecstasy*.¹¹⁻¹³ É relevante também mencionar o uso combinado de *ecstasy* e sildenafila – princípio ativo de fármacos para tratar a impotência sexual –, que ocorre de maneira frequente e pode incitar os usuários a terem relações sexuais desprotegidas, o que aumenta o risco de contágio por infecções sexualmente transmissíveis.^{24,30}

Apesar da contundência dos efeitos adversos, tanto agudos quanto crônicos, desencadeados pelo seu uso, o *ecstasy* é uma das drogas sintéticas mais encontradas e consumidas no mundo. Normalmente é encontrado na forma de comprimidos, de dimensões comparáveis às de comprimidos de medicamentos, e que em geral possuem cores, formatos e desenhos alusivos a símbolos da cultura popular, como uma tentativa de atrair a atenção do público jovem e de criar uma “marca” por parte dos produtores.^{8,11-13} Também são encontradas amostras cristalinas e em pó, geralmente com maior índice de pureza em MDMA.⁸ A principal via de administração do *ecstasy* é a oral, e, em casos raros, a droga é dissolvida e então injetada.¹¹⁻¹³ A Figura 2 mostra exemplos de comprimidos reais de *ecstasy*, apreendidos no estado de Minas Gerais pelas forças policiais locais.

Figura 2 Exemplos de comprimidos de *ecstasy*. Nota-se o apelo a marcas conhecidas da cultura popular; da esquerda para a direita: Nintendo (entretenimento), Adidas (vestuário) e Barcelona (esportes)



Fonte: exemplares cedidos pela Polícia Civil de Minas Gerais e registrados em foto pelo autor.

A concentração média de MDMA por comprimido varia muito por região e, sobretudo, por época de produção.¹⁶ Em meados da década de 1980, nos Estados Unidos, um comprimido típico continha entre 85 e 150 mg de MDMA, ao passo de que no Reino Unido, vinte anos depois, essa média variava entre 60 e 69 mg.²¹ Da década de 2010 em diante, a quantidade média de MDMA por comprimido parece ter se estabilizado em torno de 205 mg

– esse aumento pode ter sido motivado por uma (supostamente desejável) intensificação dos efeitos.¹¹ O portal DrugsData (www.drugsdata.org), atualizado de maneira independente e voluntária, pode ser acessado para consultar informações sobre comprimidos de *ecstasy* (e de diversas outras drogas de abuso) apreendidos globalmente; os dados registrados no portal no mês de janeiro de 2022 compilam 21 exemplares quantificados com uma média de 170 mg por comprimido.³¹

A pureza dos comprimidos de *ecstasy* é um problema não apenas pela quantidade elevada da substância em algumas amostras – o que favorece a ocorrência de intoxicações agudas –, mas também pelo caso diametralmente oposto: alguns exemplares possuem outras substâncias químicas e contaminantes que podem causar danos ainda mais graves do que a MDMA.^{20,32} Entre esses compostos, destacam-se outros ATS, como anfetamina, MA, MDA e 3,4-metilenodioxietilamfetamina (MDEA), além de catinonas sintéticas, cocaína, cetamina e cafeína.^{8,22,33,34} Além do risco relacionado a um possível efeito sinérgico, o fato de o usuário não ter exata ciência sobre o que está consumindo pode dificultar um eventual tratamento em caso de hospitalização – há relatos de usuários que alegaram ter consumido certa droga em particular, mas seus sintomas não corresponderem àqueles promovidos pela substância descrita.³³

Essa grande mistura de substâncias verificada em amostras de *ecstasy* ocorre porque, muitas vezes, os laboratórios clandestinos de produção de MDMA, além de não obedecerem normas de limpeza e higiene, se dedicam também à produção de outras drogas, o que acarreta na contaminação dos comprimidos. Frequentemente, as amostras são deliberadamente diluídas com outros compostos.^{33,34} Devido à recorrente não-observância de protocolos, somada à inexperiência dos “químicos” encarregados, as substâncias envolvidas em reações – sejam elas reagentes, intermediários ou produtos de síntese – raramente são elaboradas ou purificadas da forma correta, o que acaba por fazer carregar ao produto final uma série de impurezas, contaminantes, subprodutos e intermediários reacionais.^{16,33,35,36}

Com as informações apresentadas nos dois últimos parágrafos, é de extrema relevância que se frise a diferença entre os termos “*ecstasy*” e “MDMA”. Embora seja comum, tanto na literatura especializada quanto coloquialmente, referir-se a esses termos como sinônimos, é importante ressaltar que, a rigor, eles se referem a produtos distintos. Ao passo de que “MDMA” refere-se propriamente à substância representada na Figura 1 e que se popularizou como o princípio ativo de uma droga sintética, a denotação “*ecstasy*” abrange amostras que contêm concentrações variadas de MDMA – podendo inclusive ser zero – e podem conter uma infinidade de outras espécies químicas.^{24,37,38} No Brasil, outros

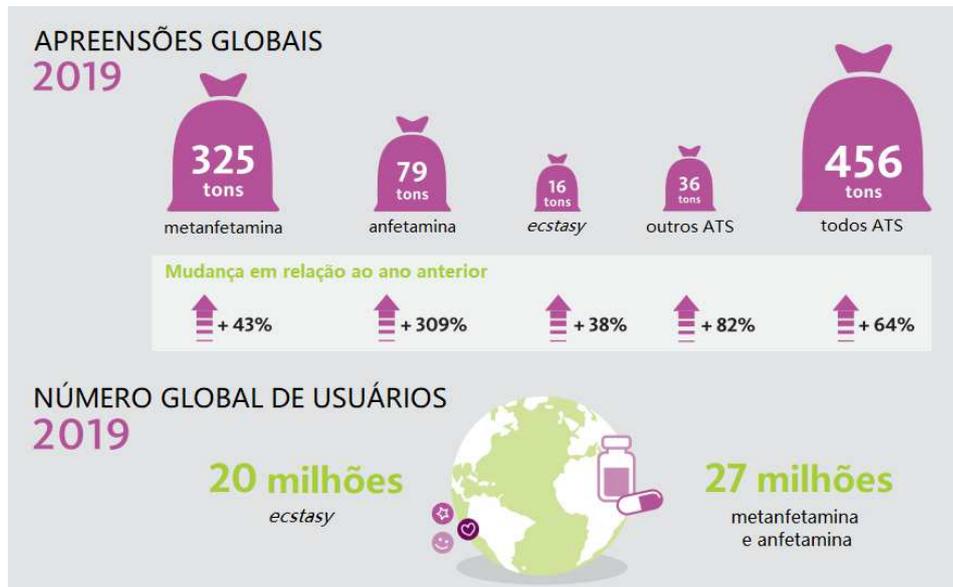
sinônimos do termo “*ecstasy*” são “bala” (em alusão às formas e cores dos comprimidos) e “MD” (originado da sigla do princípio ativo).

A problemática do *ecstasy* – e dos ATS de maneira geral – ganha proporções ainda mais preocupantes quando são analisados os números sobre seu consumo: somados, os ATS são a segunda classe de drogas de abuso mais consumidas mundialmente, passando a cocaína e a heroína e ficando atrás somente da maconha.^{8,22,39} Entre 2010 e 2015, as apreensões de ATS dobraram em comparação com o período cinco anos anterior, totalizando 191 toneladas em 2015.³⁹ Em 2019, segundo o relatório mais recente divulgado pelo UNODC, os ATS somaram para 456 toneladas apreendidas – um recorde nos registros até hoje –, representando um aumento de 64% em relação ao ano anterior e demonstrando o crescimento do mercado dessa classe de drogas.²⁷

Dados recentes do UNODC estimam que, em 2018, 20 milhões e 500 mil pessoas tenham consumido *ecstasy*, o que corresponde a aproximadamente 0,4% da população global com idade entre 15 e 64 anos.⁴⁰ Ainda segundo o UNODC, também em 2018, cerca de 12 toneladas somente de *ecstasy* foram apreendidas globalmente; os dados acumulados entre 2009 e 2018 indicam que a quantidade apreendida da droga dobrou neste período.²⁶ Já em 2019, 16 toneladas de *ecstasy* foram recolhidas pelas autoridades.²⁷ Entre os anos de 2015 e 2019, apreensões de quantidades significativas da droga foram registradas em 101 países ao redor do globo – um aumento de 42% em relação ao período 20 anos anterior, mostrando a expansão do mercado de *ecstasy* nas duas últimas décadas.²⁷ A Figura 3 resume o panorama dos ATS na escala global no ano de 2019.

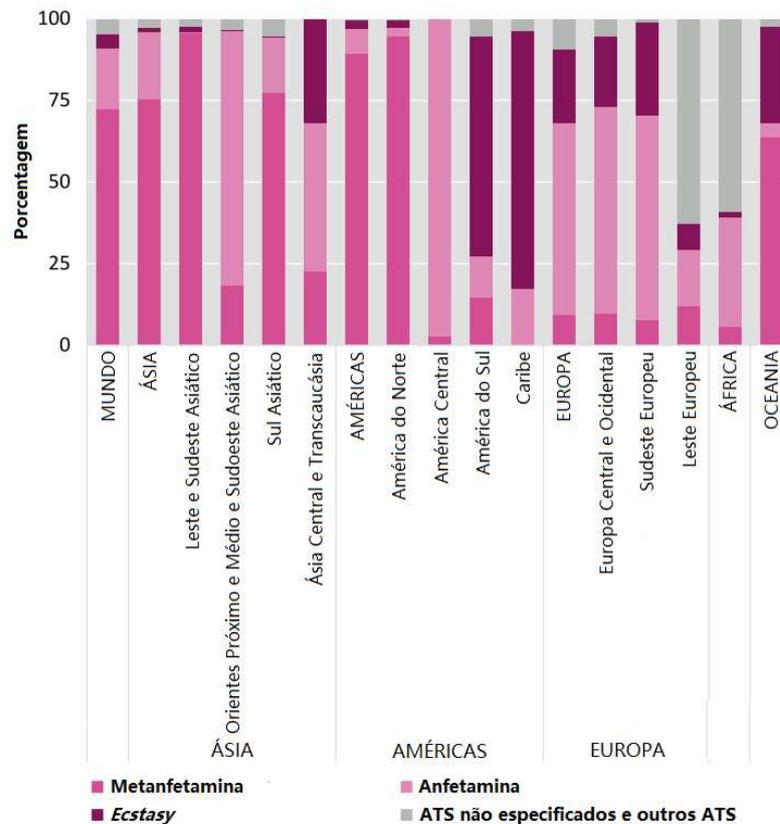
É interessante notar que, na contramão do que ocorre no restante do mundo, o *ecstasy* representa a maior parte das apreensões de ATS na América do Sul e Caribe, totalizando aproximadamente 70% na América do Sul e mais de 75% no Caribe. Nas outras regiões do globo (à exceção da África e do Leste Europeu, onde dominam ATS não especificados), a maior prevalência entre os ATS é representada ou pela anfetamina, ou pela MA, conforme apresentado na Figura 4.²⁷ Esse fenômeno peculiar pode ser explicado pela posição geográfica de países da porção leste da América do Sul – principalmente o Brasil –, que se situam entre países produtores de cocaína (localizados na porção oeste do continente) e a Europa, e, assim, atuam na “intermediação” do tráfico entre essas regiões.²⁷

Figura 3 Apreensões globais e número global de usuários de ATS em 2019



Fonte: adaptada de 2021 UNODC World Drug Report.²⁷

Figura 4 Distribuição da quantidade média anual de ATS apreendidos por região e sub-região entre 2015 e 2019



Fonte: adaptada de 2021 UNODC World Drug Report.²⁷

Especificamente sobre o Brasil, onde há um controle menos rígido sobre a MDMA em comparação com a Europa, as informações mais recentes indicam que a produção ilícita de *ecstasy* se intensificou nos últimos anos, com a apreensão de 435.614 unidades da droga entre 2005 e 2009 e o fechamento, por parte das autoridades, de oito laboratórios clandestinos de manufatura de *ecstasy* em 2015.^{8,39} Uma pesquisa datada de 2009 mostrou que 7,5% dos estudantes de graduação das capitais brasileiras já havia consumido *ecstasy* ao menos uma vez na vida.³⁹ Também é notório que o Brasil é, ao lado da Argentina e da Bolívia, o país que possui as maiores prevalências de ATS na América do Sul.³⁹

Em Minas Gerais, a situação não é diferente: de um total aproximado de 5.300 amostras de drogas sintéticas apreendidas (o que exclui exemplares de maconha, haxixe, cocaína e *crack*) no estado entre 2008 e 2019, 2.036 continham MDMA como princípio ativo, o que representa quase 40% dessas apreensões.⁴¹

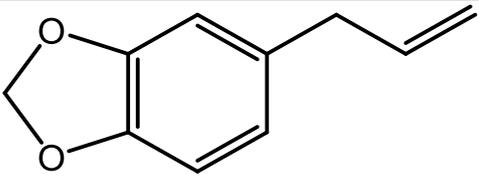
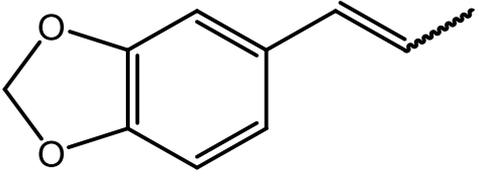
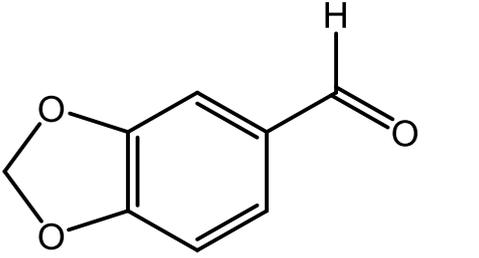
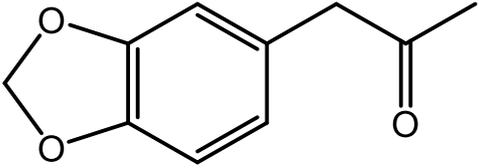
1.2. Principais precursores da MDMA e suas rotas de síntese

Existe uma grande variedade de rotas químicas para a síntese da MDMA,³⁵ cada uma apresentando suas particularidades em termos de precursores, intermediários e impurezas geradas.⁴² Um fator comum entre as principais rotas é, porém, o uso de compostos de partida que possuem um grupamento metilendioxido ligado a um anel aromático, como o piperonal, o safrol, o isossafrol e a 3,4-metilendioxifenilpropan-2-ona (MDP2P, também conhecida como piperonilmetilcetona, PMK) – compostos cujas estruturas são apresentadas no Quadro 3 e que estão relacionados na lista D1 (“Lista de substâncias precursoras de entorpecentes e/ou psicotrópicos”) da portaria nº 344 da SVS.²⁵ Apesar disso, e conforme será abordado mais profundamente na seção 1.3.5, de modo tentar driblar as restrições impostas pelas autoridades sobre os precursores “clássicos”, os produtores ilegais têm adotado materiais de partida alternativos – entre eles, moléculas sem o grupamento metilendioxido.^{25,43}

O safrol é um produto natural, constituinte majoritário do óleo de sassafrás, que, por sua vez, pode ser extraído das raízes e folhas de uma série de árvores e plantas. Entre essas espécies vegetais, destacam-se a *Sassafras albidum*, originária dos Estados Unidos,⁴⁴ a *Cinnamomum camphora*, que cresce em regiões da China, do Japão e de Taiwan,⁴⁵ a *Ocotea pretiosa*, também conhecida como canela-sassafrás, nativa do Brasil e que ocorre do Rio Grande do Sul até o sul da Bahia (passando, evidentemente, por Minas Gerais),⁴⁵ e a *Piper hispidinervum*, ou pimenta-longa, também cultivada no Brasil.⁴⁵⁻⁵¹ O safrol se apresenta como um óleo amarelo-amarronzado de odor característico, sendo um componente de grande importância na indústria de fragrâncias e condimentos.⁴⁵

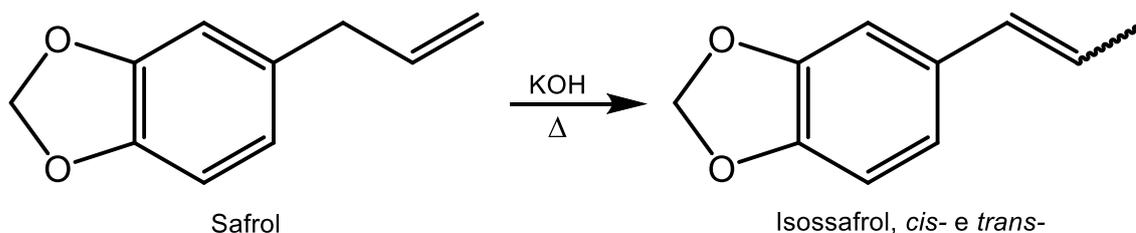
Boa parte da relevância comercial do safrol advém de sua reação de conversão a seu isômero isossafrol, que, por sua vez, pode ser transformado em piperonal – conhecido como heliotropina no jargão industrial –, composto cujo principal papel é como fixador de fragrâncias, mas que também é usado como substrato para outros insumos químicos.^{50,51} A isomerização do safrol em isossafrol é geralmente catalisada por uma base forte, tal como o hidróxido de potássio, em meio hidroalcolóico sob aquecimento,⁵⁰⁻⁵³ conforme representado pela Figura 5.

Quadro 3 Estruturas dos precursores “clássicos” da MDMA

Precursor (sigla, quando existente)	Estrutura
Safrol	
Isossafrol, <i>cis-</i> e <i>trans-</i>	
Piperonal	
3,4-Metilenodioxifenilpropan-2-ona (MDP2P)	

Fonte: elaborado pelo autor.

Figura 5 Isomerização do safrol em isossafrol

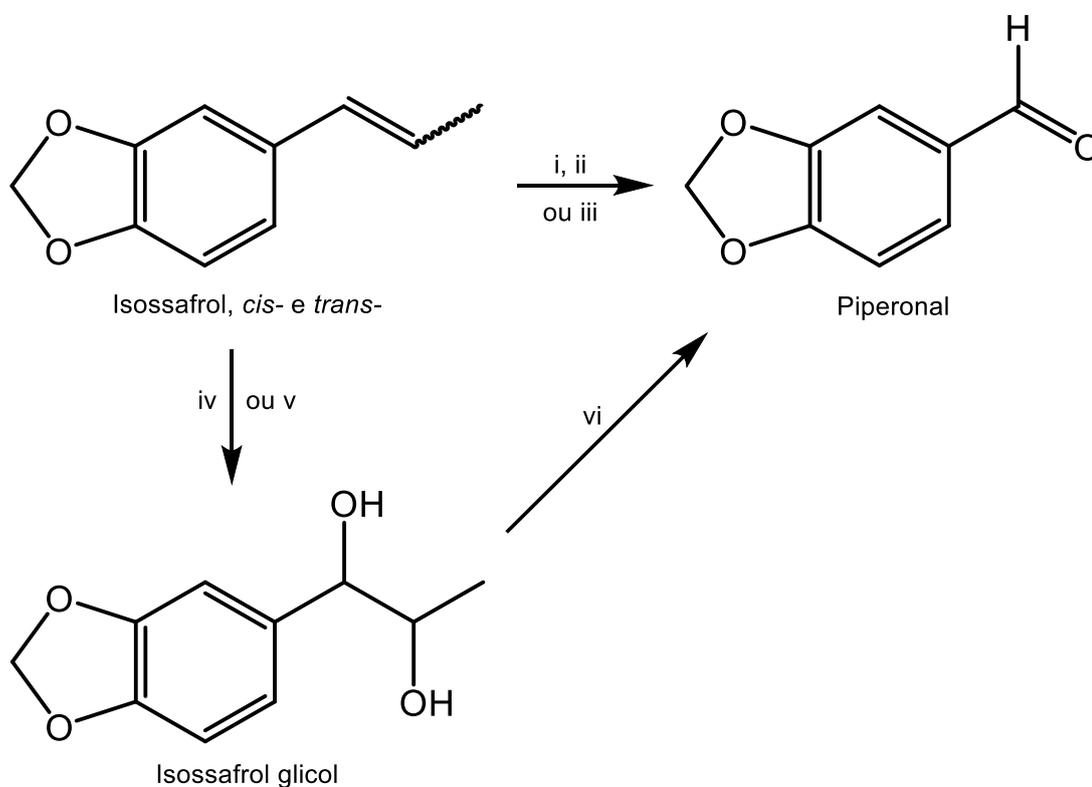


Fonte: adaptada de Cremasco e Braga (2012).⁵⁰

Em relação à oxidação do isossafrol a piperonal, há um número maior de alternativas a serem seguidas, baseadas na mudança de agente oxidante.^{35,45,50} Na indústria, alguns

doadores de oxigênio, como sais de cromo(VI) e o ozônio, são populares em função de seu bom rendimento,⁴⁵ mas reagentes mais acessíveis, como o peróxido de hidrogênio e o ácido fórmico, também podem ser empregados – o que pode ser um atrativo para os laboratórios clandestinos de produção de MDMA.³⁵ Como mostrado pela Figura 6, algumas dessas rotas passam ainda por um intermediário, o isossafrol glicol.

Figura 6 Transformação do isossafrol em piperonal com diferentes agentes oxidantes: i) O₂; ii) O₃; iii) sais de cromo(VI); iv) H₂O₂/HCOOH/CH₃COCH₃; v) NaBr/CH₃CN/H₂O; e vi) H₂SO₄/NaHCO₃/NaCl/CH₃COOCH₂CH₃ sob corrente elétrica de 20 mA



Fonte: adaptada de Stojanovska *et al.* (2013) e Cremasco e Braga (2012).^{35,50}

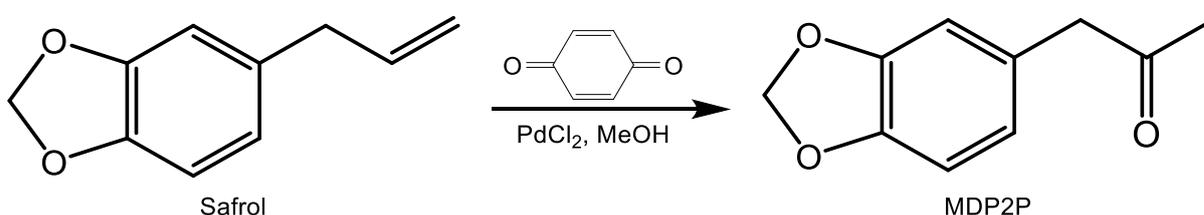
Pelo fato de os precursores safrol, isossafrol e piperonal possuírem certa relevância na indústria, um meio acessível para que os produtores ilegais de MDMA os obtenham é desviando ou roubando esses insumos.⁵² Por outro lado, o precursor MDP2P não possui usos legítimos, e sua obtenção se dá, quase sempre, a partir de reações dos outros três precursores – é por essa razão que a MDP2P é descrita tanto como precursor quanto como intermediário na síntese da MDMA.

Um dos principais meios de síntese da MDP2P envolve o safrol como substrato, em uma reação conhecida como reação de Wacker. Nessa transformação, o material de partida é tratado com cloreto de paládio(II) e *p*-benzoquinona em metanol, conforme esquematizado

na Figura 7.^{35,52-54} A oxidação do safrol ocorre mediante a redução da *p*-benzoquinona a hidroquinona.⁵⁴

Outra rota sintética da MDP2P tem como material de partida o isossafrol. Nessa reação, o isossafrol também é convertido a isossafrol glicol por meio de uma oxidação com perácido (formado *in situ* pela reação entre peróxido de hidrogênio e ácido fórmico), e esse intermediário é então desidratado com ácido sulfúrico para originar a MDP2P.^{35,52,53,55-58} Esse processo é esquematizado na Figura 8.

Figura 7 Síntese da MDP2P a partir do safrol pelo método de Wacker



Fonte: adaptada de Cox e Klass (2006).⁵⁴

Figura 8 Síntese da MDP2P a partir do isossafrol pelo método da oxidação com perácido

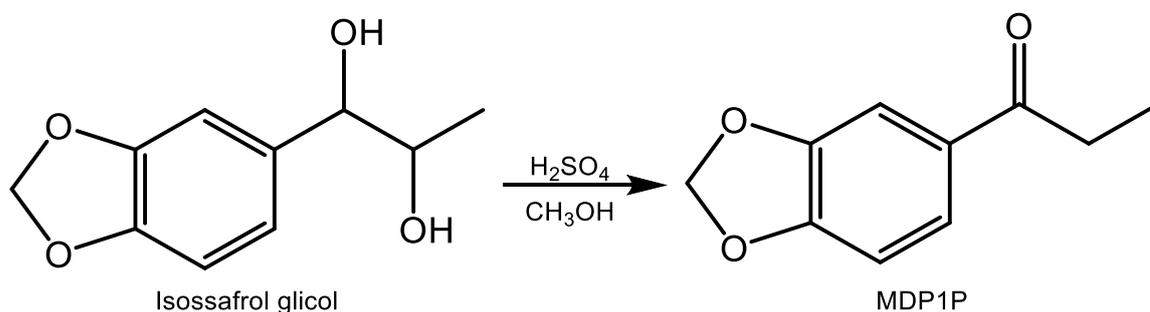


Fonte: adaptada de Stojanovska *et al.* (2013) e Świst *et al.* (2005).^{35,58}

A etapa de desidratação do isossafrol glicol pode gerar ainda a 3,4-metilenodioxifenilpropan-1-ona (MDP1P), que é um isômero posicional da MDP2P e pode ser levada ao produto final ou passar por reações paralelas nas etapas seguintes da síntese da MDMA. A Figura 9 representa essa transformação.

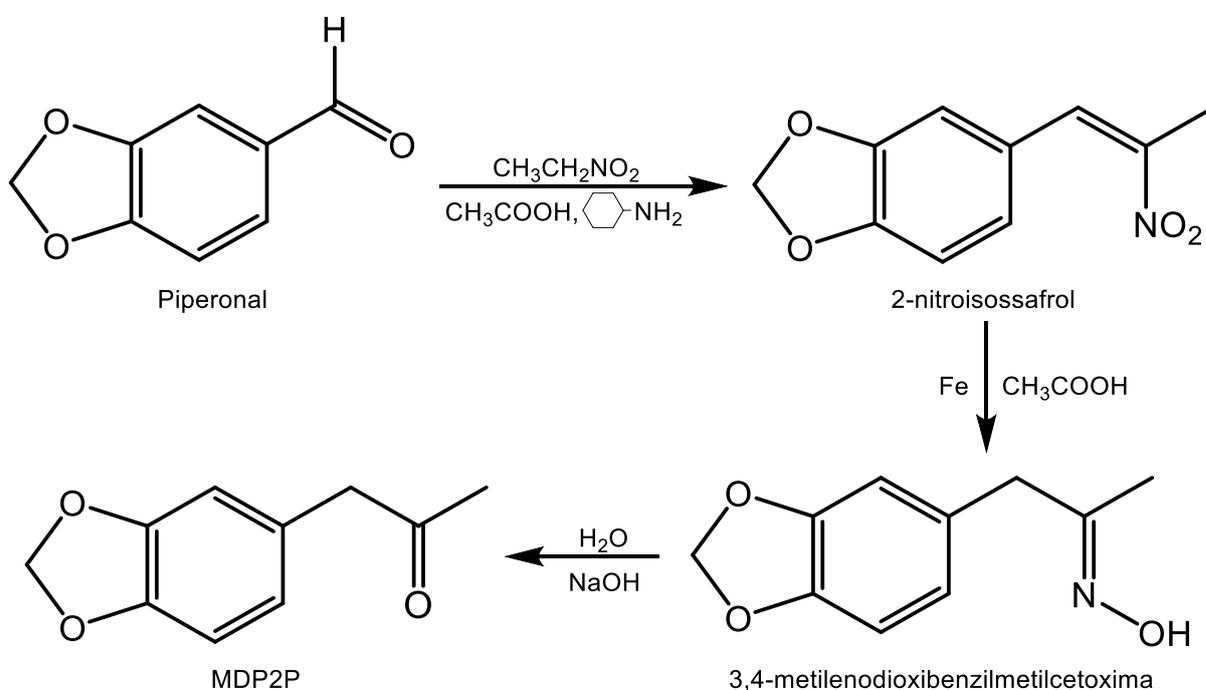
Finalmente, é necessário mencionar a rota de obtenção da MDP2P a partir do piperonal, que envolve o tratamento desse material de partida com nitroetano em meio de ácido acético e ciclohexilamina – o que promove uma reação de condensação conhecida como reação de Walter-Knoevenagel.⁵⁹ Essa transformação passa por um intermediário nitrado, que é em seguida convertido a uma cetoxima, a qual, por fim, dá origem à MDP2P após hidrólise.^{35,56,59} O passo-a-passo dessa reação está ilustrado na Figura 10.

Figura 9 Obtenção do produto paralelo MDP1P a partir da desidratação do isossafrol glicol



Fonte: adaptada de Stojanovska *et al.* (2013).³⁵

Figura 10 Síntese da MDP2P a partir do piperonal pelo método no nitroetano



Fonte: adaptada de Stojanovska *et al.* (2013) e Gimeno *et al.* (2005).^{35,59}

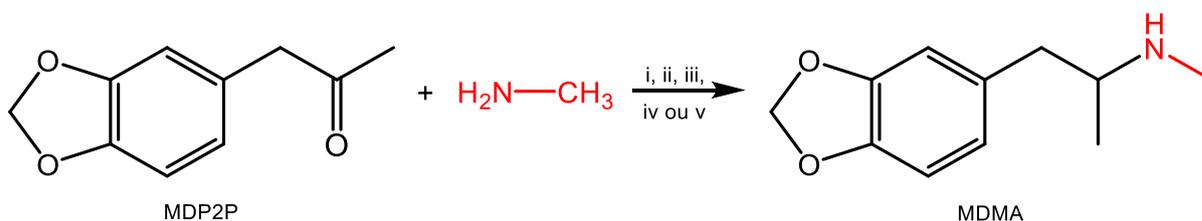
1.3. Principais rotas de síntese da MDMA

As subseções a seguir tratarão da síntese da MDMA a partir dos precursores apresentados no Quadro 3, com ênfase em algumas reações paralelas passíveis de ocorrer no meio reacional e que contribuem para a consolidação de um perfil do produto final. Em seguida, será abordada a síntese da MDMA com materiais de partida considerados “alternativos”. É no mínimo curioso que as rotas clássicas (descritas nas seções 1.3.1 a 1.3.4) possam ser encontradas em rápidas buscas pela Internet – e, em alguns casos, com nível de detalhamento procedimental ainda maior do que o descrito no presente trabalho.

1.3.1. Aminoação redutiva e suas principais reações paralelas

Os caminhos químicos mais frequentemente usados nos laboratórios clandestinos de síntese da MDMA são conhecidos coletivamente como “aminoação redutiva”:⁵⁹ trata-se de um conjunto de reações que envolvem a transformação da MDP2P, tida pela literatura como o principal precursor da MDMA, no princípio ativo em questão, por meio de sua reação com a metilamina.^{57,60,61} A Figura 11 esquematiza as principais rotas pertencentes a esse conjunto, entre as quais a diferença se dá pela mudança do agente redutor.

Figura 11 Síntese da MDMA a partir da MDP2P pelas rotas de aminoação redutiva com diferentes agentes redutores: i) NaBH_4 ; ii) NaBH_3CN ; iii) amálgama de alumínio ou Al/HgCl_2 ; iv) $\text{Ni}_{\text{Raney}}/\text{H}_2$; e v) PtO_2/H_2

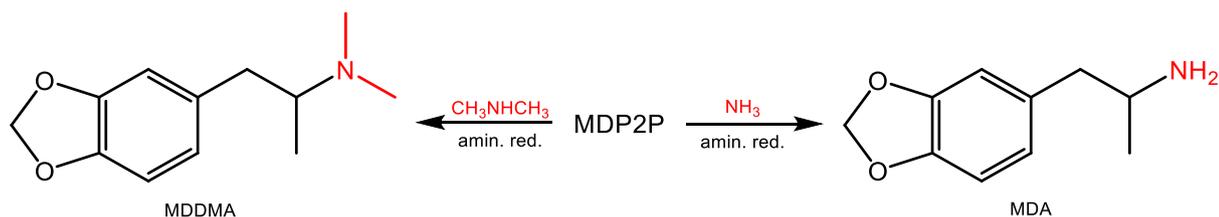


Fonte: adaptada de Buchanan *et al.* (2008) e Palhol *et al.* (2002).^{60,61}

Nas rotas de aminoação redutiva, a escolha do agente redutor, que é o responsável por converter a imina gerada na primeira etapa da reação (cuja estrutura não é mostrada) no produto final, por parte dos produtores ilegais, ocorre geralmente em função da disponibilidade e viabilidade desses reagentes – sendo a primeira opção a mais comum, mas também possuindo certa relevância a segunda e a terceira.^{35,59,61} O agente redutor também pode se encarregar de reduzir o nitrometano a metilamina, caso esse primeiro, por ser um reagente mais acessível, seja empregado.^{54,55,62} Também pode ser preferido o cloreto de metilamônio, que, em meio básico, é rapidamente convertido a metilamina.⁶²

Diferenças nas condições reacionais, tais como temperatura, agitação, purificação de reagentes e também a elaboração do produto podem acarretar em mudanças no perfil da droga gerada.⁶³ A título de exemplo, a amônia e a dimetilamina, duas impurezas frequentemente presentes na metilamina, podem reagir com a MDP2P para formar, respectivamente, a MDA e a 3,4-metilenodioximetilamfetamina (MDDMA) – substâncias que contaminarão o produto final no caso de uma purificação ineficaz.^{35,56,57} Essas reações paralelas são representadas pela Figura 12.

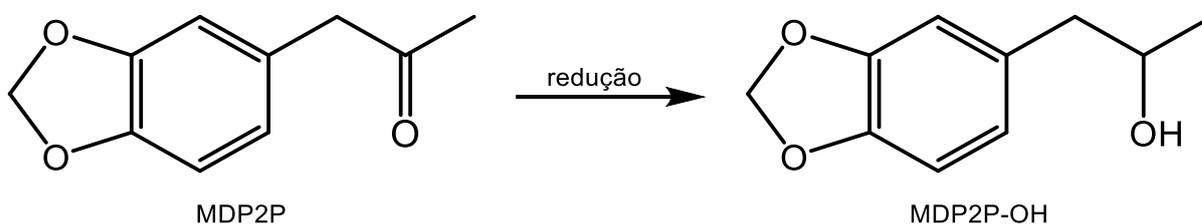
Figura 12 Reação da MDP2P com amônia e dimetilamina, impurezas presentes na metilamina, formando respectivamente MDA e MDDMA



Fonte: elaborada pelo autor.

Outra reação paralela que pode acontecer quando uma rota de aminação reductiva é empregada é a redução da MDP2P a 3,4-metilenodioxifenilpropan-2-ol (MDP2P-OH, ou ainda piperonilmetilpropanol, PMK-OH). Essa reação provavelmente ocorre quando a metilamina não consome completamente a MDP2P, seja por excesso desta, seja por inadequação das condições reacionais.⁶⁰ Seu esquema simplificado é apresentado na Figura 13.

Figura 13 Redução da MDP2P a MDP2P-OH



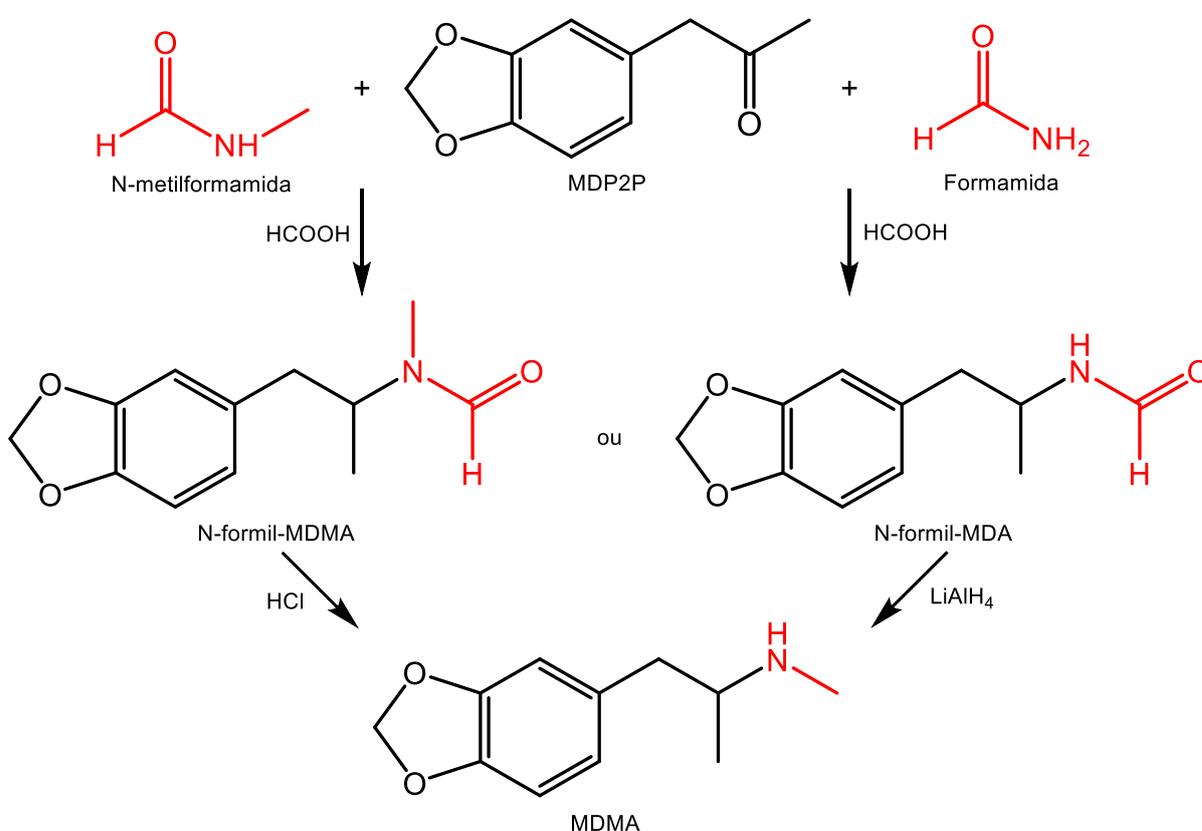
Fonte: elaborada pelo autor.

1.3.2. Reações de Leuckart e suas principais reações paralelas

Outro conjunto, também bastante usual, de rotas de síntese da MDMA a partir da MDP2P envolve um tipo de reação chamado de reação de Leuckart, que foi primeiramente descrita por seu epônimo no ano de 1885.^{35,42,64} Nessa reação, e especificamente na síntese da MDMA, a MDP2P atua como agente alquilante de uma amida, que pode ser a formamida ou a *N*-metilformamida; novamente, a escolha entre esses reagentes se dará pela preferência do produtor ilegal em função de sua disponibilidade. O produto formado – *N*-formil-3,4-metilenodioxianfetamina (*N*-formil-MDA), no primeiro caso, ou *N*-formil-3,4-metilenodioximetanfetamina (*N*-formil-MDMA), no segundo –, após redução com ácido fórmico, passa por uma segunda etapa reacional, para então gerar a MDMA, como mostra a Figura 14.^{35,60}

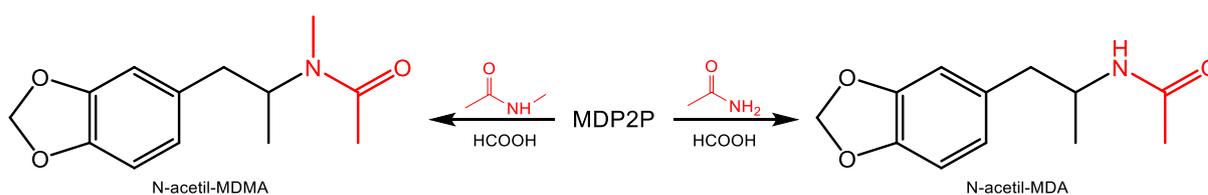
A depender da rota empregada, da eficiência das etapas finais da síntese, e da eficácia dos processos de purificação da MDMA, os intermediários *N*-formil-MDA e *N*-formil-MDMA podem ser encontrados como contaminantes do produto final. Esse também pode ser o caso dos subprodutos *N*-acetil-3,4-metilenodioxianfetamina (*N*-acetil-MDA) e *N*-acetil-3,4-metilenodioximetanfetamina (*N*-acetil-MDMA), possivelmente gerados a partir da reação da MDP2P com as impurezas acetamida e *N*-metilacetamida, respectivamente, conforme apresenta a Figura 15.³⁴ Apesar da escassez da literatura na explicação da origem desses contaminantes *N*-acetilados, acredita-se ser um mecanismo plausível para sua formação.

Figura 14 Síntese da MDMA a partir da MDP2P pelas rotas de Leuckart



Fonte: adaptada de Palhol *et al.* (2002).⁶⁰

Figura 15 Reação da MDP2P com acetamida e *N*-metilacetamida, impurezas presentes na formamida e *N*-metilformamida, formando respectivamente *N*-acetil-MDA e *N*-acetil-MDMA

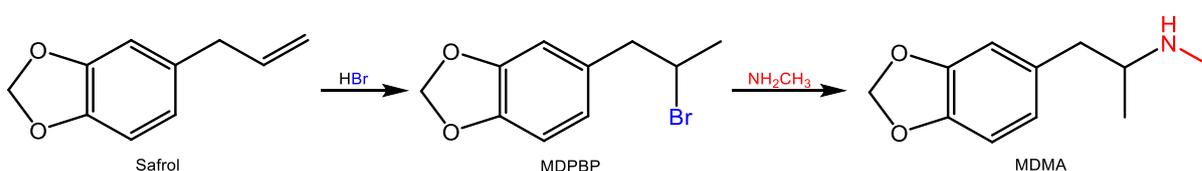


Fonte: elaborada pelo autor.

1.3.3. Rota do bromopropano

A rota do bromopropano foi uma das primeiras rotas empregadas para a síntese da MDMA – é este o procedimento descrito, inclusive, na patente pioneira da Merck KGaA, datada de 1912.^{64,65} Nela, o safrol é usado como material de partida, e o ácido bromídrico é responsável por promover uma reação de adição a esse substrato. O produto formado é o 3,4-metilenodioxifenil-2-bromopropano (MDPBP), que, ao reagir com a metilamina em etapa subsequente, origina a MDMA.^{60,64} Esse processo é representado pela Figura 16.

Figura 16 Síntese da MDMA a partir do safrol pela rota do bromopropano



Fonte: adaptada de Palhol *et al.* (2002).⁶⁰

Quando essa rota é empregada para a síntese da MDMA, a peculiaridade observada é a presença – em quantidades relativamente grandes – de compostos de bromo, como é o caso do próprio MDPBP – muito embora esse composto em específico seja convertido a isossafrol em condições alcalinas de extração, conforme observado por Šwist e colaboradores (2005).⁴² Como as condições de reação são em geral pouco controladas nos laboratórios clandestinos, uma infinidade de compostos bromados podem ser detectados, advindos da reação do ácido bromídrico com outros precursores e intermediários.⁴⁸

1.3.4. Rota do tosilato

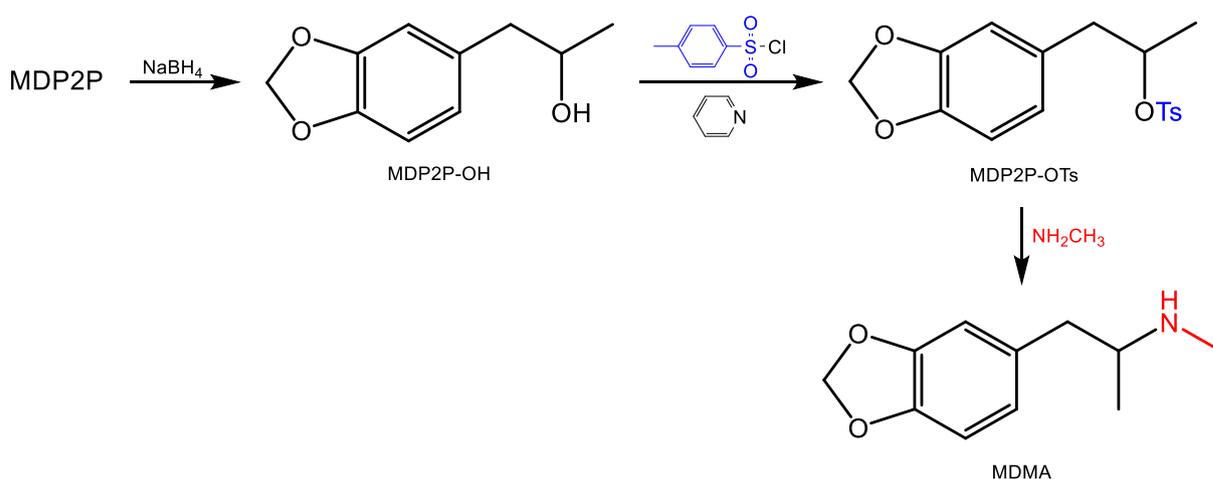
Entre as rotas clássicas citadas no presente trabalho, a rota do tosilato é a menos difundida na literatura – mas, ainda assim, merece destaque por ser uma das mais acessíveis aos produtores ilegais. Nela, o MDP2P-OH, formado no meio mediante redução da MDP2P (que pode ser feita com boridreto de sódio), reage com o cloreto de *p*-toluenossulfonila (cloreto de tosila) na presença de piridina. O derivado tosilado gerado sofre então uma substituição nucleofílica ao reagir com a metilamina, gerando enfim a MDMA.⁶² O processo completo é representado na Figura 17.

1.3.5. Regulação sobre os precursores tradicionais e ascensão de precursores alternativos

O primeiro tratado internacional a abordar a regulação sobre a produção e o comércio de drogas de abuso foi a Convenção de 1961 do UNODC,⁴ mas, àquela época,

pouco se discutia sobre os ATS e as fenetilaminas em geral – como resultado, a MDMA sequer figurou entre as substâncias de uso proscrito naquela oportunidade. Isso só aconteceu na Convenção de 1971,⁵ que deu mais atenção aos ATS e a outras drogas que vinham ganhando popularidade na década anterior.

Figura 17 Síntese da MDMA a partir da MDP2P pela rota do tosilato



Fonte: adaptada de Billault *et al.* (2007).⁶²

Todavia, para além do princípio ativo, restringir o tráfico dos compostos precursores mostrava-se crucial para frear o crescente consumo global de ATS. As restrições sobre os precursores tradicionais da MDMA, contudo, começaram somente em 1988, na Convenção daquele ano.⁶ Assim, o UNODC incluiu em sua lista de substâncias controladas o safrol, o isossafrol, o piperonal e a MDP2P, fornecendo bases jurídicas aos países signatários do tratado para regular a circulação desses precursores, por meio de suas forças policiais e investigativas. No Brasil, essa listagem é feita por meio da já citada portaria nº 344 da SVS; todos os quatro precursores supracitados podem ser encontrados em sua lista D1.³

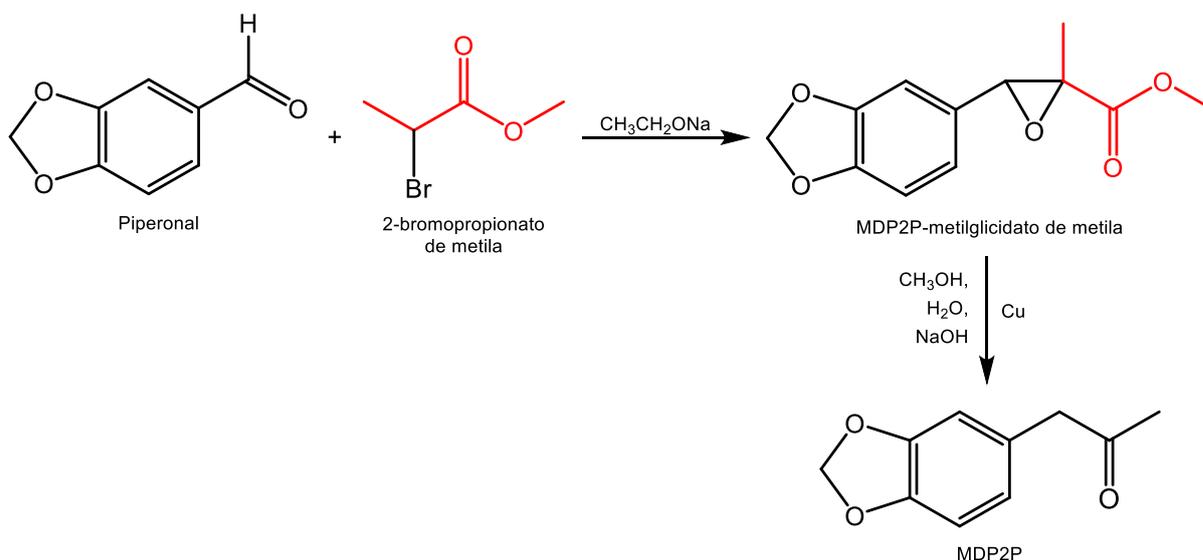
Segundo o próprio UNODC, as restrições estabelecidas nessa Convenção contribuíram para uma sensível redução no abastecimento mundial de *ecstasy*, verificada sobretudo nos anos 2000, devido à escassez principalmente da MDP2P.^{26,27,39} Em um primeiro momento, os laboratórios clandestinos reagiram a essa restrição intensificando o uso dos outros três precursores (cujo controle é mais flexível em alguns países justamente em função de suas aplicações industriais), mas uma regulação mais rígida sobre eles tem forçado os produtores a adotarem novas estratégias.²⁶

Entre essas estratégias alternativas, destaca-se o apelo a “pré-precusores” – assim definidos pelo próprio UNODC –, como o ácido MDP2P-metilglicídico e seus derivados.^{26,27,39}

O primeiro relato de apreensão do éster metílico do referido ácido, que é obtido do piperonal e pode ser usado para sintetizar a MDP2P, ocorreu em dezembro de 2004, na Austrália.⁶⁶ A Figura 18 mostra a obtenção dessa cetona a partir do piperonal, passando pelo éster em questão como intermediário.

Evidentemente, embora a Figura 18 apresente somente o caminho que passa pelo éster metílico, tanto o ácido correspondente quanto outros ésteres podem ser formados, a depender do reagente empregado. Há na literatura um relato de síntese da MDP2P a partir do MDP2P-metilglicidato de etila – este último sintetizado, por sua vez, a partir do piperonal.⁶⁷

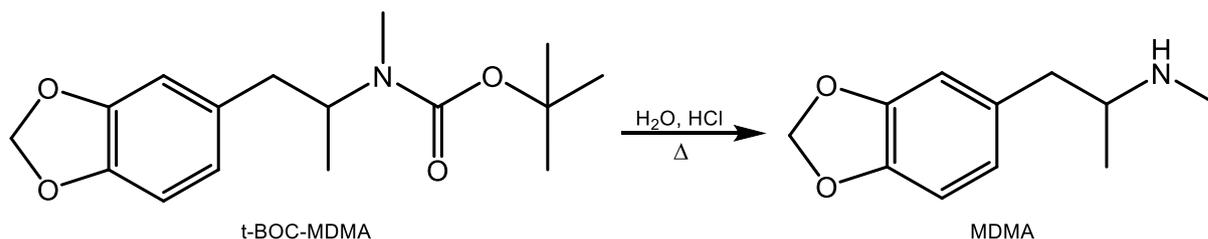
Figura 18 Síntese da MDP2P a partir do piperonal passando pelo MDP2P-metilglicidato de metila



Fonte: adaptada de Collins *et al.* (2007).⁶⁶

Reforçando a relevância desses pré-precusores, o ácido MDP2P-metilglicídico e o MDP2P-metilglicidato de metila foram incluídos na tabela de substâncias controladas da Convenção de 1988 após votação da comissão responsável em março de 2019.²⁶ Posteriormente, ocorreu sua inclusão na portaria nº 344 da SVS.

Em 2015, forças policiais australianas apreenderam um novo precursor da MDMA, que tentava ser traficada ao país sob o disfarce de safrol. O composto, identificado como a *N*-*tert*-butoxicarbonil-MDMA (*t*-BOC-MDMA), originou a MDMA quando hidrolisado em meio ácido sob aquecimento, conforme mostra a Figura 19.⁶⁸

Figura 19 Síntese da MDMA a partir da *t*-BOC-MDMA

Fonte: adaptada de Collins *et al.* (2017).

Em um artigo de 2017, os profissionais responsáveis pela identificação especularam que, devido a resultados positivos em uma simulação em pH 1,5, é possível que a *t*-BOC-MDMA origine a MDMA no meio estomacal, sendo assim considerada um pró-agente.⁶⁸ Esse novo precursor, contudo, não consta nas listas de nenhuma convenção do UNODC ou da portaria nº 344 da SVS, e sua rota de síntese, no limite do conhecimento do autor, ainda não foi relatada na literatura.

O caso da *t*-BOC-MDMA é um exemplo claro de uma tentativa de burlar a legislação vigente ao usar um grupo de proteção para “mascarar” a droga de abuso que é, de fato, ilícita. Essa prática representa um desafio imenso aos laboratórios forenses, porque, de modo geral, os compostos “mascarados” não são encontrados nos bancos de dados espectrais mais comumente utilizados. Não havendo dados analíticos para realizar uma comparação confiável, a identificação desse tipo de substância torna-se um processo extremamente difícil e demorado, o que ocorre frequentemente com as chamadas Novas Substâncias Psicoativas (NSP).^{68,69}

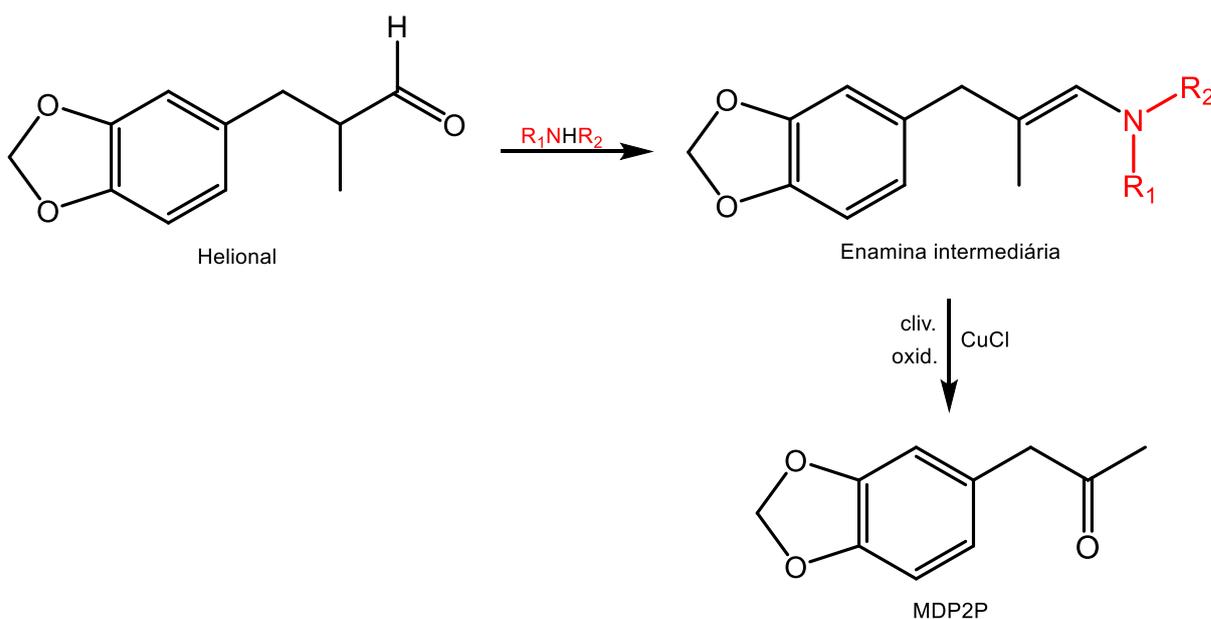
Em 2020, Xu e colaboradores foram responsáveis por sintetizar um total de quatorze derivados de ATS com grupos de proteção ligados ao átomo de nitrogênio, sendo sete derivados da MA e outros sete derivados da MDMA. Os grupos protetores usados foram: benzoil, trifluoroacetil, carboxibenzil, aliloxicarbonil, metoxicarbonil, nitrobenzenosulfonil e bromobenzenosulfonil. A caracterização completa dos compostos foi descrita pelos autores em artigo daquele ano, incluindo o rendimento da reação de desproteção para originar o princípio ativo.⁶⁹

Outra tática adotada pelos produtores ilegais tem sido a adaptação de outros compostos com aplicação industrial legítima na síntese da MDMA. É esse o caso do helional, um aldeído usado como fragrância na manufatura de perfumes e sabonetes,⁷⁰ que pode ser, inclusive, facilmente encontrado em lojas virtuais de odorizantes a preços acessíveis.⁷¹ As primeiras capturas desse produto no contexto de síntese de ATS ocorreram

na Austrália e nos Estados Unidos em 2011 – e, desde então, seu uso se espalhou por laboratórios de todo o mundo.^{27,70} Em 2019, uma apreensão de aproximadamente 220 kg de helional em dois laboratórios clandestinos brasileiros fomentou a inclusão desse composto na portaria nº 344 da SVS,²⁷ o que ocorreu em março de 2020.

O helional é usado na síntese tanto de MDA quanto de MDMA, visto que ele pode ser convertido em MDP2P, que é precursora desses dois princípios ativos.²⁷ Uma das formas de se realizar essa transformação é fazendo esse aldeído reagir com uma amina secundária, originando uma enamina – uma molécula com um átomo de nitrogênio ligado a um carbono que realiza uma ligação dupla com outro carbono. Deve-se, então, realizar a clivagem oxidativa dessa espécie intermediária para que se forme a cetona desejada; na literatura, essa etapa é descrita com uso de cloreto de cobre(I) como catalisador.⁷² A Figura 20 resume esse processo.

Figura 20 Síntese da MDP2P a partir do helional

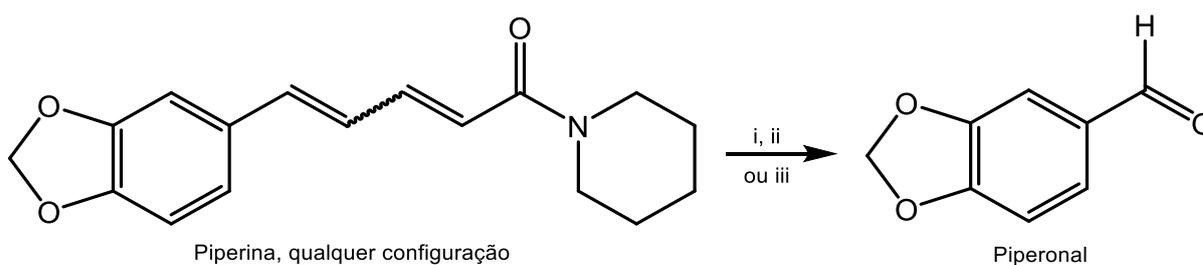


Fonte: adaptada de Cormick *et al.* (2022).⁷²

O caminho para a obtenção da MDP2P a partir do helional foi particularmente difícil de ser encontrado – o leitor pode notar que o passo-a-passo descrito na Figura 20 contém termos mais genéricos em comparação com outras rotas apresentadas nesse trabalho. Poucas referências tratando dessa transformação foram encontradas, e somente uma citou a formação da enamina no processo;⁷² algumas referências, citadas inclusive por Cormick e colaboradores (2022), foram publicadas no jornal de uma sociedade cuja participação é restrita a policiais e investigadores, o que inviabilizou sua leitura.

Um outro método adotado pelos produtores para driblar as restrições impostas sobre os precursores clássicos é o uso de compostos acessíveis e não controlados. A primeira substância representante dessa classe é a piperina, um alcaloide presente em pimentas, sobretudo na variedade preta.^{25,43} Sendo facilmente extraída desse popular condimento, a piperina pode ser facilmente convertida a piperonal, que posteriormente pode ser transformado na MDMA. Gallagher e colaboradores (2012) relataram o tratamento desse alcaloide com permanganato de potássio em tetrahidrofurano (THF) e também sua ozonólise,⁴³ enquanto Plummer e colaboradores (2016) alcançaram a conversão ao usar um catalisador de rutênio(III) – rota que se mostrou efetiva também quando o ácido pipérico, derivado da piperina, é empregado (reação não mostrada).²⁵ A Figura 21 sumariza essas três rotas.

Figura 21 Síntese do piperonal a partir da piperina por diferentes rotas: i) KMnO_4/THF ; ii) $\text{O}_3/\text{H}_2\text{O}$; e iii) $\text{RuCl}/\text{NaIO}_4/\text{CCl}_4/\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$



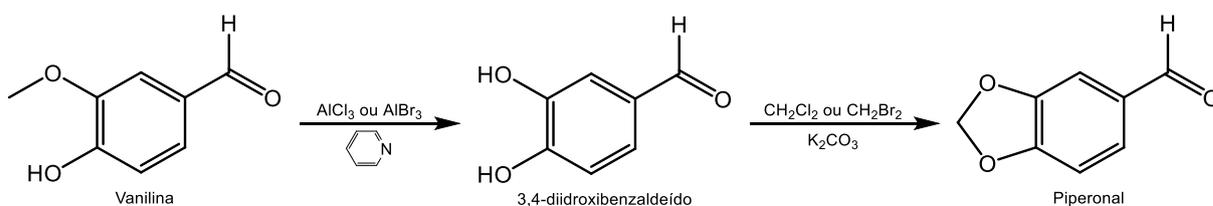
Fonte: adaptada de Plummer (2016) e Gallagher (2012).^{25,43}

Outro composto de origem natural que pode ser usado na síntese da MDMA é a vanilina. Esse aldeído, que pode ser tanto extraído de plantas do gênero *Vanilla* quanto produzido sinteticamente, é característico por seu odor marcante de baunilha – propriedade que lhe rende inúmeros usos industriais.^{43,70} A vanilina se destaca entre os precursores da MDMA por não possuir de antemão o anel metilenodioxí. Trata-se de uma molécula bastante similar ao piperonal, e, por isso, sua conversão a esse precursor é obtida em poucas etapas – que envolvem, basicamente, o fechamento do referido anel de cinco membros, conforme mostra a Figura 22.⁴³ Reação similar ocorre se o ácido vanílico, derivado da vanilina, for usado no lugar desta (não mostrada).⁷⁰

Por fim, é relevante mencionar os trabalhos de Heather e colaboradores (2015 e 2020), que alegam ter sintetizado o precursor safrol a partir do catecol e do eugenol, reagentes prontamente disponíveis e de grande relevância na indústria.^{52,53} A exemplo da vanilina, esses compostos não possuem o grupamento metilenodioxí fechado – portanto, a síntese passa obrigatoriamente por uma etapa de ciclização desse anel. As Figuras 23 e 24

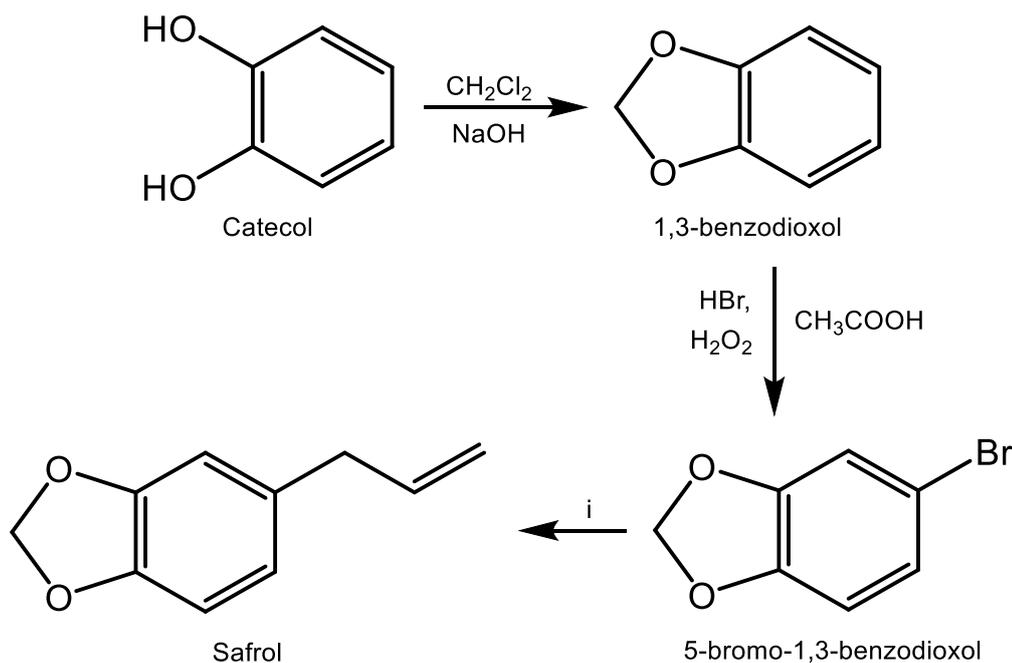
retratam os procedimentos mencionados quando se parte respectivamente do catecol e do eugenol; os autores ainda relatam uma segunda rota que usa o catecol como material de partida e passa pelo intermediário 4-ailcatecol, mas esse caminho não é mostrado nas figuras abaixo.

Figura 22 Síntese do piperonal a partir da vanilina



Fonte: adaptada de Gallagher *et al.* (2012).⁴³

Figura 23 Síntese do safrol a partir do catecol; i) $\text{Mg}/(i\text{-Bu}_2\text{AlH}_2)_2$, depois brometo de alila



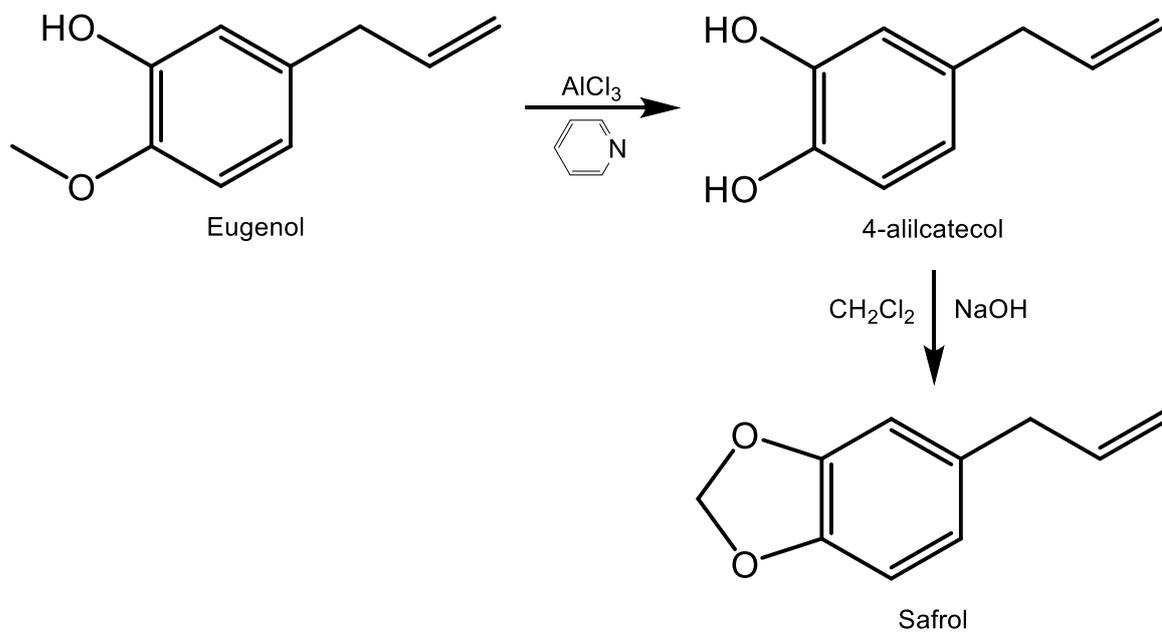
Fonte: adaptada de Heather *et al.* (2015).⁵³

1.4. Estratégias de inteligência e perfilamento

As diversas rotas de síntese da MDMA apresentadas na seção anterior – geralmente escolhidas e moduladas pela disponibilidade de reagentes e substratos – revelam a enorme complexidade que um único comprimido de *ecstasy* carrega em termos de composição química (relembrando, ainda, a adição deliberada de outros componentes como diluentes e lubrificantes, não discutida a fundo). A essa complexidade soma-se o notável dinamismo do mercado de drogas ilícitas – ilustrado, por exemplo, pela rápida definição de precursores

alternativos após a regulação dos tradicionais –, e o resultado é a necessidade de se extrair mais informações das amostras apreendidas do que somente a presença ou ausência de substâncias proscritas para fins de julgamento em tribunal.⁷³

Figura 24 Síntese do safrol a partir do eugenol



Fonte: adaptada de Heather *et al.* (2020).⁵²

A solução para suprir essa necessidade decorre da própria natureza amadora dos laboratórios clandestinos. A presença e a variedade de substâncias secundárias, advindas de imperfeições nos processos de síntese e purificação do produto, aliadas às características físicas dos comprimidos (tamanho, formato, cor e estampa), constituem uma “impressão digital” da amostra apreendida – ou seja, um perfil.⁷⁴ Desse modo, recebe o nome de “perfilamento” a coleta de informações químicas e físicas, por meio de variadas técnicas, de amostras de drogas apreendidas, com a finalidade de se proporem estratégias de inteligência e investigação ou de se obter evidências para uso em tribunais.⁷⁵

Apesar da aparente complexidade do assunto, a lógica por trás do perfilamento é simples: espera-se que comprimidos de *ecstasy* (mesmo que fisicamente diferentes e apreendidos em circunstâncias distintas) que contêm o princípio ativo sintetizado no mesmo “lote” apresentem concentrações similares das mesmas impurezas – ou seja, que eles apresentem perfis semelhantes. Dessa forma, ao averiguar-se que dois comprimidos quaisquer possuem perfis parecidos, é possível inferir que eles possuem a mesma origem. De maneira análoga e reversa, comprimidos (mesmo que fisicamente idênticos) que apresentem perfis diferentes muito provavelmente possuem origens distintas; possivelmente

foram produzidos por rotas sintéticas e/ou laboratórios diferentes.⁷⁶ Com isso, o perfilamento de drogas de abuso, ao fornecer informações sobre rotas sintéticas e precursores, auxilia os investigadores a desvendar redes de tráfico e determinar pontos de síntese ilegal e distribuição.^{73,77,78}

Dentro do perfilamento, duas abordagens diferentes podem ser adotadas. A primeira envolve determinar e quantificar os principais componentes de uma amostra e, de posse dessas informações, realizar uma análise comparativa com outras amostras, em geral empregando funções matemáticas de correlação ou ferramentas quimiométricas como a análise de componentes principais (PCA, do inglês *principal component analysis*) e a análise de agrupamento hierárquico (HCA, do inglês *hierarchical cluster analysis*).⁷⁹ A outra abordagem consiste na identificação de espécies químicas que sejam específicas de uma dada rota de síntese, o que permite determinar qual foi o processo químico usado na produção da amostra analisada.⁵⁸ Essas duas abordagens, evidentemente, podem ser combinadas, especialmente levando em consideração que alguns precursores, como a própria MDP2P, são empregados em diferentes rotas; da mesma maneira, alguns subprodutos podem ser gerados mesmo em rotas distintas.³⁶

O perfilamento de diferentes classes de substâncias fornecerá informações diferentes aos investigadores.^{60,74} No caso de comprimidos de *ecstasy*, a análise de substâncias relacionadas à síntese da MDMA, como precursores e subprodutos, dá aos investigadores meios para supor qual rota foi empregada. Entretanto, caso a análise foque em compostos como adulterantes, diluentes e excipientes (compostos que podem ser adicionados em qualquer etapa da produção; em geral, após sua adição, a composição do comprimido pouco se altera), as informações obtidas serão relativas a outras partes do processo.^{38,74} Já analitos inorgânicos podem fornecer informações sobre os tipos de catalisadores empregados na síntese, por exemplo.⁸⁰ A catalogação de aspectos físicos do comprimido, como tamanho, formato e estampa, fornece, por sua vez, dados sobre a etapa de prensagem, que ocorre no final do processo produtivo.^{80,81}

Além do *ecstasy*,⁸² há registros na literatura de perfilamento de diversas drogas de abuso; entre elas, destacam-se heroína,^{83–85} cocaína,^{85,86} maconha⁸⁷, MA⁷⁹ e MDA.⁸⁸

Inúmeras técnicas podem ser empregadas no perfilamento de *ecstasy*. Encontram-se relatos de análise desse tipo de amostra por espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN),⁸⁹ espectrometria de massas por plasma acoplado indutivamente (ICP-MS),^{80,90} voltametria,⁹¹ espectroscopia Raman,⁹¹ eletroforese capilar,⁹² cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC)^{93,94} e espectrometria de massas de razão isotópica,^{61,62,70,72}

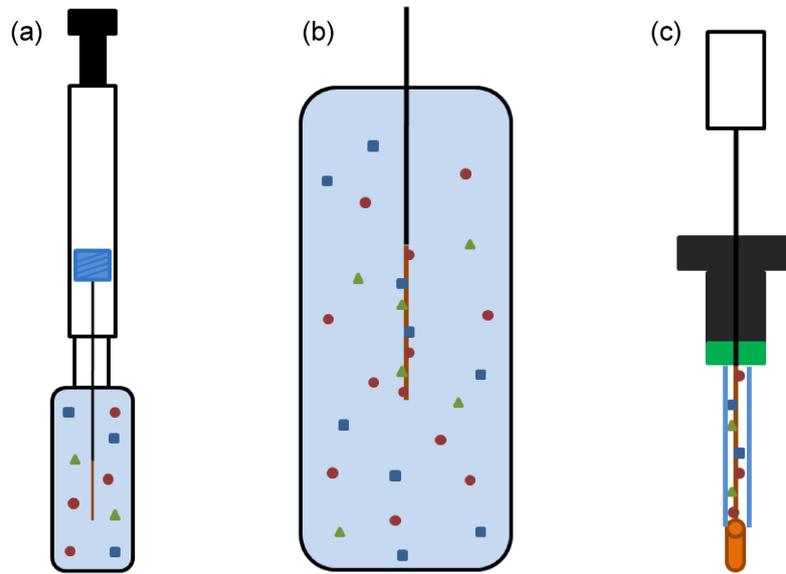
entre outras.⁹⁵ A cromatografia gasosa (GC), em geral com detecção por espectrometria de massas (MS), é, todavia, a combinação de técnicas mais recorrente nesse tipo de análise.^{32,36,42,75,82}

1.5. Microextração em fase sólida

O método de extração padrão utilizado em laboratórios forenses de todo o mundo para o perfilamento de ATS é a extração líquido-líquido (LLE, do inglês *liquid-liquid extraction*).^{96,97} Sabe-se, porém, que essa técnica é agressiva ao meio ambiente e à saúde do analista, pois envolve recorrentemente o uso de solventes orgânicos tóxicos e por vezes carcinogênicos, além de ser demorada e pouco prática.⁹⁷ Na busca pela supressão dessas desvantagens, foi desenvolvida, em meados da década de 1990, a técnica de microextração em fase sólida (SPME, do inglês *solid-phase microextraction*), que permite a amostragem e pré-concentração dos analitos em uma única etapa. A SPME utiliza uma haste de sílica fundida, revestida com uma fase polimérica capaz de sorver os analitos, que podem então ser termicamente dessorvidos no injetor do cromatógrafo.^{97,98} Esta é uma técnica simples, rápida e que dispensa o uso de solventes orgânicos; por isso, sua aplicação na análise de ATS não tardou a ser estudada.^{99,100}

A SPME pode ser realizada em dois modos principais: imersão direta da fibra (DI, do inglês *direct immersion*) ou *headspace* (HS). No modo HS, os analitos são sorvidos pela fibra por meio da fase gasosa, que está em equilíbrio com a amostra sólida ou líquida. Esse modo é geralmente empregado na análise de compostos orgânicos de média e alta volatilidade.¹⁰¹ Já no modo DI, a fibra é inserida em solução aquosa contendo os analitos dispersos em equilíbrio com a amostra.⁹⁸ Para potencializar a transferência dos analitos da matriz para a fase aquosa, pode-se fazer uso de solventes que alteram a polaridade do meio, chamados de modificadores, ou mesmo de sais em baixa concentração, que alteram a força iônica do meio e podem aumentar a eficiência da etapa de sorção. A Figura 25 esquematiza o uma extração realizada por DI-SPME.

Figura 25 Representação esquemática de um processo de extração por DI-SPME; (a) a fibra contendo o revestimento polimérico é imersa e exposta em solução que contém os analitos; (b) decorrido certo tempo, os analitos ficam sorvidos pela fibra; e (c) a dessorção é então feita no injetor do cromatógrafo



Fonte: elaborada pelo autor.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Analisar, por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (GC/MS), amostras de *ecstasy* apreendidas no estado de Minas Gerais, preparadas por extração líquido-líquido (LLE) e por microextração em fase sólida por imersão direta (DI-SPME) e, assim, realizar o perfilamento dessas amostras.

2.2. Objetivos específicos

- Determinar as condições ótimas de extração dos componentes das amostras de *ecstasy* no contexto da DI-SPME;
- Avaliar a viabilidade de se realizar o perfilamento de amostras de *ecstasy* preparadas por DI-SPME por GC/MS;
- Avaliar a viabilidade de se realizar o perfilamento das amostras de *ecstasy* apreendidas no estado de Minas Gerais como uma análise de rotina dentro do cotidiano do laboratório responsável.

3. METODOLOGIA

3.1. Lista de equipamentos e materiais

- Agitador do tipo vórtex, modelo Corning LSE, Corning (Corning, Estados Unidos);
- Amostrador automático para cromatógrafo a gás, modelo AOC-5000 Plus, Shimadzu (Kyoto, Japão);
- Balança analítica com incerteza de medição igual a 0,1 ou 0,01 mg, modelo AUW220D, Shimadzu (Kyoto, Japão);
- Banho de ultrassom de frequência 25 kHz, modelo UltraSonic Cleaner, Unique (Belo Horizonte, Brasil);
- Centrífuga para tubos de ensaio, modelo SL702, Solab (Piracicaba, Brasil);
- Coluna capilar para cromatografia gasosa de fase HP-5ms com 30 m de comprimento, 0,250 mm de diâmetro interno e 0,25 µm de espessura do filme, Agilent J&W, Agilent (Santa Clara, Estados Unidos);
- Cromatógrafo a gás com detector de espectrometria de massas do tipo quadrupolo, modelo GCMS-QP2010 Ultra, Shimadzu (Kyoto, Japão);
- Evaporador rotatório e banho de aquecimento, modelos RV10 e HB10, IKA (Staufen, Alemanha);
- Fibras para SPME com revestimentos de divinilbenzeno-polidimetilsiloxano (DVB-PDMS, 65 µm, lote 33027), carboxen-divinilbenzeno-polidimetilsiloxano (CAR-DVB-PDMS, 50/30 µm, lote 31722) e poliacrilato (PA, 65 µm, lote 32978), Supelco (Bellefonte, Estados Unidos);
- pHmetro, modelo UltraBasic UB-5, Denver Instrument (Arvada, Estados Unidos);
- Pipetadores de 1000, 100 e 10 µL, modelos Transferpette, BRAND (Wertheim, Alemanha).

3.2. Lista de soluções e reagentes

- Acetato de sódio triidratado, lote desconhecido, ECIBRA (São Paulo, Brasil);
- Acetona grau de análise de resíduo de pesticida (Chromasolv), lote DR425-BR, Honeywell (Muskegon, Estados Unidos);
- Acetonitrila grau HPLC, lote 1744630 429, Merck KGaA (Darmstadt, Alemanha);

- Ácido acético glacial, lote 05023, Química Moderna (Barueri, Brasil);
- Bicarbonato de sódio, lote 0378, Farmax (Divinópolis, Brasil);
- Carbonato de sódio anidro, lote 0283.03/09, Cromato (Diadema, Brasil);
- Clorofórmio grau HPLC, lote K47774244 614, Merck KGaA (Darmstadt, Alemanha);
- Fosfato dissódico (marca e lote desconhecidos);
- Fosfato monopotássico (marca e lote desconhecidos);
- Tolueno, lote 171574, Synth (Diadema, Brasil).

3.3. Lista de *softwares*

- AMDIS, Tobias Kind (Davis, Estados Unidos);
- GCMSsolution, Shimadzu (Kyoto, Japão);
- MATLAB R2010a, Mathworks (Natick, Estados Unidos);
- Microsoft Office Excel, Microsoft (Redmond, Estados Unidos);
- PLS Toolbox, Eigenvector (Manson, Estados Unidos).

3.4. Procedimentos

3.4.1. Preparo de amostras por extração líquido-líquido e análise por cromatografia gasosa

Dois grupos de amostras de *ecstasy* foram fornecidos pela Polícia Civil de Minas Gerais (PCMG), sendo que todas elas foram provenientes de apreensões distintas.^a O primeiro grupo (grupo A) dispunha de 38 amostras, enumeradas de 1 a 38, apreendidas entre os anos de 2019 e 2021, previamente pulverizadas, e cuja descrição de cor e estampa adotada neste trabalho é baseada naquela realizada por terceiros (peritos da PCMG), visto que o autor não teve contato direto com os comprimidos. Já o segundo grupo (grupo B), constante de 51 amostras apreendidas ao longo do ano de 2017 e enumeradas de 39 a 89, encontrava-se com os comprimidos íntegros, o que possibilitou sua descrição e registro em foto por parte do autor. Uma amostra do grupo B (amostra 70, que estava disponível em grande quantidade) foi preparada em triplicata, com a finalidade de se estimar a precisão

^a Seguindo os padrões empregados na literatura, para todos os fins no presente trabalho, uma apreensão é considerada como o conjunto de todos os comprimidos apreendidos pelas forças policiais em um mesmo momento, conjuntamente. Uma apreensão pode conter apenas uma ou mais de uma amostra, que, neste trabalho, é considerada como um conjunto de comprimidos de características físicas (cor, dimensões e estampa) iguais. É comum que as apreensões contenham apenas uma amostra; inclusive, esse foi o caso de todas as apreensões com que o autor teve contato.

(repetibilidade) das análises. Uma tabela com a descrição de todos os comprimidos e as fotografias dos comprimidos do grupo B encontram-se no Apêndice A.

O preparo de amostras e o método de análise no cromatógrafo a gás foram adaptados do trabalho de van Deursen e colaboradores (2006),¹⁰² que, por sua vez, fundamentaram o procedimento adotado no projeto europeu de harmonização dos métodos de perfilamento de ATS, denominado “CHAMP”.¹⁰³ Dessa maneira, esse conjunto de procedimentos será identificado no presente trabalho como “método harmonizado europeu”.

Quando necessário, um ou mais comprimidos por amostra foram macerados e pulverizados, e, então, 200,0 ± 5,0 mg de cada amostra foram medidos em balança analítica, diretamente em um tubo de ensaio novo e previamente lavado. A cada tubo foram adicionados 4,0 mL de solução tampão de pH 7,0 e concentração 0,1 mol L⁻¹ (previamente preparada a partir dos sais de fosfato), cujo pH foi confirmado com pHmetro e fita indicadora. Os tubos foram tampados com tampa plástica e vedados com fita do tipo Parafilm®, e, então, submetidos a agitação vigorosa em vórtex por 8 minutos. Após imersão em banho de ultrassom por 10 minutos, os tubos foram centrifugados a 4500 rpm por 8 minutos.

O conteúdo de cada tubo foi, então, filtrado com papel de filtro simples; o corpo sólido foi adequadamente descartado e o filtrado foi recolhido em novo tubo de ensaio, também previamente lavado. A cada novo tubo foram adicionados 400,0 µL de tolueno previamente destilado. Cada tubo foi então tampado, vedado e suavemente agitado em agitador do tipo vórtex por 20 minutos – a agitação deve ser a mais branda possível para evitar que o tolueno entre em contato com a tampa ou com o filme vedante, o que contamina a solução. Para auxiliar a separação entre as fases aquosa e orgânica, os tubos foram então centrifugados a 3500 rpm por 3 minutos. 150,0 µL da fase orgânica (sobrenadante) de cada tubo foram coletados e vertidos em frasco do tipo *vial* de capacidade de 1,5 mL, com *insert* de vidro de 250,0 µL.

Um volume de 2,0 µL do conteúdo de cada frasco foi então injetado em cromatógrafo a gás no modo *splitless*, com injeções em branco (solvente puro) intercaladas a cada três injeções de amostras; a ordem de injeção das amostras foi aleatorizada. A temperatura inicial do forno, mantida por 1 minuto, foi de 90 °C. Decorrido esse tempo, a temperatura foi elevada a uma razão de 8 °C min⁻¹, até atingir o patamar de 300 °C, mantido por 10 minutos, totalizando um tempo de corrida de 37,25 minutos. Os outros parâmetros da corrida cromatográfica e da detecção por espectrometria de massas estão dispostos na Tabela 1.

Visando o cálculo do índice de retenção linear (IRL) das espécies identificadas, também realizaram-se as injeções de uma mistura de hidrocarbonetos (solução em clorofórmio de alcanos lineares contendo de 7 a 40 átomos de carbono) e de uma solução de tetracosano (também em clorofórmio), sob as mesmas condições cromatográficas às quais as amostras foram submetidas.¹⁰⁴

Tabela 1 Condições de GC e MS no método harmonizado

Parâmetro	Valor ou tipo
Coluna	HP-5ms
Gás de arraste	Hélio
Liner	<i>Splitless</i>
Tempo de purga	1 min
Temperatura do injetor	250 °C
Velocidade do gás de arraste	31,0 cm s ⁻¹
Fluxo na coluna	0,70 mL min ⁻¹
Temperatura da linha de transferência	310 °C
Temperatura da fonte de íons	230 °C
Tempo de corte do solvente	7,0 min
Energia do filamento (modo EI)	70 eV
Tipo de detecção	Varredura
Faixa de massas	35 a 450 Da

3.4.2. Tratamento de dados, métricas de distância e correlação e análises quimiométricas

Os cromatogramas de ambos os grupos foram analisados por meio do *software* GCMSsolution, da Shimadzu. Utilizou-se a ferramenta de integração automática de picos, e quinze espécies químicas (entre precursores e subprodutos de síntese) tiveram suas áreas correspondentes monitoradas no modo *total ion current* (TIC); a identificação se deu por confronto com a biblioteca SWGDRUG 3.9. Quando uma dessas espécies não foi detectada no cromatograma de uma dada amostra, sua área foi corrigida para 10% da área média dessa espécie nos demais cromatogramas; já quando uma espécie monitorada co-eluiu com outra, a correção aplicada foi de 50% da área média.^b

Adicionalmente, os cromatogramas foram analisados pelo *software* AMDIS, que promove a deconvolução de picos co-eluídos por comparação com uma biblioteca – no caso, também a SWGDRUG 3.9. Nesse programa, o tipo de análise foi simples – considerou somente os espectros de massas e não o índice de retenção linear – e o fator de correlação mínimo aceitável foi de 85%.

^b Não há consenso na literatura sobre qual o procedimento de correção mais adequado para casos em que uma ou mais espécies não são identificadas em pelo menos uma amostra. No presente trabalho também foi avaliada a atribuição de valor nulo às espécies nessa situação, mas esse procedimento não forneceu resultados satisfatórios.

Os dois conjuntos de dados gerados (um referente ao grupo A e outro ao grupo B) foram analisados separadamente. Ressalta-se que as mesmas análises quimiométricas e métricas de distância e correlação foram empregadas para ambos os grupos, mas sempre separadamente – isto é, os dois grupos de amostras foram considerados independentes e distintos, e, portanto, suas análises também deveriam ser distintas.

Logo, tanto no caso dos dados do grupo A quanto do grupo B, as áreas dos picos foram normalizadas – ou seja, dividiu-se a área do pico x_j da amostra k pelo somatório das áreas integradas na amostra k ($x_j + \dots + x_n$), onde n é o número total de espécies integradas em cada grupo (ou seja, quinze) – e em seguida elevadas a $1/4$. Esse pré-tratamento visa a reduzir a influência de picos muito intensos na análise.¹⁰²

A primeira métrica calculada foi a distância euclidiana (DE). Em um espaço n -dimensional, a distância euclidiana d_{kl} entre duas amostras k e l quaisquer pode ser calculada segundo a Equação 1, em que n é o número total de espécies avaliadas e y_{kj} e y_{lj} são as áreas pré-tratadas da espécie j respectivamente nas amostras k e l .

$$d_{kl} = \sqrt{\sum_{j=1}^n (y_{kj} - y_{lj})^2} \quad \text{Equação 1}$$

A segunda métrica empregada é o coeficiente de cosseno quadrado modificado (CQM), comum na literatura especializada em perfilamento de drogas de abuso. Esse coeficiente, dito c_{kl} para duas amostras k e l quaisquer, pode ser calculado segundo a Equação 2, em que se aplicam as mesmas descrições da Equação 1.

$$c_{kl} = 100 - \left\{ 100 \times \left[\frac{(y_{k1}y_{l1} + y_{k2}y_{l2} + \dots + y_{kn}y_{ln})^2}{(y_{k1}^2 + y_{k2}^2 + \dots + y_{kn}^2) \times (y_{l1}^2 + y_{l2}^2 + \dots + y_{ln}^2)} \right] \right\} \quad \text{Equação 2}$$

A terceira e última métrica avaliada, também muito comum em análises de perfilamento, é o coeficiente de Pearson modificado (CPM). Esse parâmetro, dito s_{kl} para duas amostras k e l quaisquer, é calculado conforme as Equações 3 e 4. \bar{y}_k e \bar{y}_l são a média das áreas pré-tratadas de todas as espécies presentes nas amostras k e l , respectivamente. r_{kl} é o coeficiente de Pearson “real” ou “clássico”, que varia entre -1 e +1.

$$r_{kl} = \frac{\sum_{j=1}^n [(y_{kj} - \bar{y}_k) \times (y_{lj} - \bar{y}_l)]}{\sqrt{\sum_{j=1}^n (y_{kj} - \bar{y}_k)^2 \times \sum_{j=1}^n (y_{lj} - \bar{y}_l)^2}} \quad \text{Equação 3}$$

$$s_{kl} = 100 \times \left(\frac{1 - r_{kl}}{2} \right) \quad \text{Equação 4}$$

É importante notar que a distância euclidiana varia de 0 a um valor máximo indefinido, enquanto as outras duas métricas variam de 0 a 100. Nos três casos, um coeficiente ou distância igual a 0 indica uma correlação máxima entre duas amostras, e essa correlação é menor à medida que o valor do coeficiente aumenta. No caso específico do coeficiente de Pearson modificado, um valor igual a 0 significa máxima correlação positiva (correspondente ao valor real de Pearson de +1), enquanto o valor 100 indica máxima correlação negativa (valor real -1) e o valor 50 indica correlação zero (valor real 0).

Os valores obtidos para cada métrica foram então traçados em forma de um histograma de frequências. Ao todo, o número de contagens de cada histograma é igual ao número total de relações geradas entre todas as amostras de cada grupo (ou seja, 351 no grupo A e 1225 no grupo B).

Posteriormente, as mesmas métricas foram calculadas considerando-se um conjunto reduzido de espécies químicas. Os nove compostos que compõem esse grupo reduzido são tidos como analitos-alvo pela literatura, pelo fato de serem eficazes na discriminação de amostras de *ecstasy* apreendidas.^{75,82}

Com os dados pré-tratados, realizaram-se também análises quimiométricas não supervisionadas (HCA e PCA) empregando-se os programas MATLAB e PLS Toolbox. Não foram adotados pré-tratamentos além dos já descritos; na HCA, foi empregado o método de agrupamento de Ward com distância euclidiana. Foram realizadas análises quimiométricas em separado para os dados apenas normalizados e normalizados e reduzidos à raiz quarta; separaram-se também as análises com todas as quinze espécies monitoradas e com apenas o conjunto reduzido de nove analitos.

3.4.3. Otimização das condições de extração por microextração em fase sólida por imersão direta

3.4.3.1. Escolha do revestimento da fibra

Três replicatas da amostra 70 (“Warner Bros.”) foram preparadas ao medir-se $15,0 \pm 0,5$ mg em frascos do tipo *vial*, previamente lavados, de 20,0 mL. A cada frasco foram então adicionados 20,0 mL de água deionizada. Em seguida, os frascos foram submetidos à sonicação em banho de ultrassom por 5 minutos. Essas replicatas foram usadas para avaliar a eficiência de extração de três diferentes tipos de revestimento de fibras: DVB-PDMS, CAR-DVB-PDMS e PA.

Realizou-se, antes do primeiro uso, uma limpeza com solvente, em que as fibras foram imersas e expostas em uma mistura entre água deionizada e metanol grau HPLC, na

proporção de 3 gotas de metanol para cada 40,0 mL de água. Esse sistema foi submetido à sonicação por até 10 horas, para garantir que a linha de base dos cromatogramas subsequentes ficasse adequada. Cada fibra foi condicionada por 30 minutos no injetor do cromatógrafo, sob a temperatura recomendada pelo fabricante, antes de qualquer extração.

Na etapa de extração, o frasco contendo a solução da amostra foi aquecido a 60 °C e a fibra foi nele inserida e exposta por 30 minutos, sem agitação – a agitação mecânica promovida pelo amostrador automático mostrou-se capaz de quebrar a fibra durante o processo. Decorrido esse tempo, os analitos foram dessorvidos da fibra no injetor do cromatógrafo a gás, a uma temperatura de 250 °C, por 5 minutos.

A corrida cromatográfica, cujas condições foram adaptadas de Bonadio e colaboradores (2008),⁹⁶ foi iniciada logo que a fibra foi exposta no injetor. O forno, inicialmente a 60 °C, foi mantido nessa temperatura por 3 minutos. Após aquecimento a 10 °C min⁻¹, a temperatura de 150 °C foi mantida por 2 minutos. Houve, então, aquecimento a 2 °C min⁻¹ até 170 °C, seguido de elevação a 10 °C min⁻¹ até a temperatura final de 260 °C, que perdurou por mais 3 minutos (tempo total de corrida: 36 min). Os outros parâmetros da corrida e da detecção estão descritos na Tabela 2.

Tabela 2 Condições de GC e MS no método por DI-SPME

Parâmetro	Valor ou tipo
Coluna	HP-5ms
Gás de arraste	Hélio
Liner	<i>Splitless</i>
Tempo de purga	1 min
Temperatura do injetor	250 °C
Velocidade do gás de arraste	37,0 cm s ⁻¹
Fluxo na coluna	1,03 mL min ⁻¹
Temperatura da linha de transferência	250 °C
Temperatura da fonte de íons	230 °C
Tempo de corte do solvente	3,5 min
Energia do filamento (modo EI)	70 eV
Tipo de detecção	Varredura
Faixa de massas	35 a 450 Da

Cada fibra passou por um ciclo completo de condicionamento no injetor, extração e injeção com cada replicata, totalizando ao final do processo nove cromatogramas. Esses cromatogramas foram qualitativamente comparados, e a fibra mais adequada à extração das espécies presentes na amostra foi selecionada para dar sequência ao procedimento.

3.4.3.2. Triagem multivariada de fatores

A influência de um total de sete fatores sobre a eficiência de recuperação de analitos por parte da fibra revestida por DVB-PDMS foi avaliada por meio de um planejamento fatorial fracionário saturado 2^{7-4} , de resolução III. O ponto central foi analisado em triplicata, com a finalidade de se estimar a variância experimental. A Tabela 3 enumera os fatores e seus níveis inferior (-1), central (0) e superior (+1). A amostra usada foi a 53 (“Tesla 2”). O volume de solvente (solução tampão, com pH de acordo com o planejamento) e o tempo de sonicação foram sempre iguais a 20,0 mL e 10 minutos, respectivamente. Novamente, a agitação não foi empregada.

Tabela 3 Fatores e níveis empregados na triagem multivariada

Fator	Nível -1	Nível 0	Nível +1
[1] Massa de amostra (mg)	5,0	15,0	25,0
[2] Temperatura de extração (°C)	40	60	80
[3] Tempo de extração (min)	15	30	45
[4] Tempo de dessorção (min)	5	10	15
[5] Temperatura de dessorção (°C)	230	250	270
[6] pH	4,8	7,0	9,2
[7] Modificador (0,5% v/v = 100 µL)	Acetonitrila	Nenhum	Acetona

A solução tampão de pH 4,8 foi preparada a partir do sal de acetato e do ácido acético, ao passo de que a solução de pH 9,2 foi formulada com os sais de carbonato e bicarbonato. O pH final de cada uma delas foi aferido com pHmetro e fita indicadora; ambas são de concentração igual a 0,1 mol L⁻¹.

A Tabela 4 relaciona as condições de cada ensaio realizado, bem como a ordem das análises, que foi aleatorizada.

Tabela 4 Ensaios realizados na triagem multivariada

Ensaio	[1]	[2]	[3]	[4]*	[5]*	[6]*	[7]*	Ordem
1	-1	-1	-1	1	1	1	-1	2
2	1	-1	-1	-1	-1	1	1	4
3	-1	1	-1	-1	1	-1	1	3
4	1	1	-1	1	-1	-1	-1	5
5	-1	-1	1	1	-1	-1	1	11
6	1	-1	1	-1	1	-1	-1	9
7	-1	1	1	-1	-1	1	-1	6
8	1	1	1	1	1	1	1	7
9	0	0	0	0	0	0	0	10
10	0	0	0	0	0	0	0	1
11	0	0	0	0	0	0	0	8

*As relações geradoras são: [4] = [1].[2]; [5] = [1].[3]; [6] = [2].[3]; [7] = [1].[2].[3].

Todas as condições da corrida cromatográfica e da detecção por espectrometria de massas foram iguais às descritas na seção anterior. A resposta monitorada foi a soma das áreas (no modo TIC) das quinze espécies monitoradas – as mesmas descritas na seção 3.4.2 –, obtidas por meio de deconvolução e integração pelo *software* AMDIS. Novamente, a análise realizada foi simples, e os compostos foram identificados por comparação do espectro de massas deconvoluído com a biblioteca SWGDRUG 3.9, com fator de correlação mínimo aceitável igual a 85%.

3.4.4. Preparo de amostras por DI-SPME e análise por GC/MS

As amostras do grupo A foram preparadas segundo as condições otimizadas pela triagem multivariada de fatores. Dessa forma, mediram-se, em *vials* de 20,0 mL previamente lavados, $25,0 \pm 0,5$ mg de cada uma das amostras desse grupo. A cada frasco foram adicionados, então, 20,0 mL de solução tampão de pH 9,2 – etapa que precedeu a sonicação dos frascos em banho de ultrassom por 10 minutos. Decorrido esse tempo, cada amostra passou por um ciclo de extração com a fibra revestida por DVB-PDMS e injeção no cromatógrafo; a extração se deu a 60 °C por 45 minutos, enquanto a dessorção no injetor ocorreu a 270 °C por 10 minutos. A ordem das injeções foi aleatória, e a cada cinco injeções, a fibra passou por uma etapa de condicionamento no injetor do cromatógrafo. Os demais parâmetros da corrida cromatográfica foram os mesmos que os descritos na seção 3.4.3.1.

O conjunto de dados gerado foi tratado da mesma maneira que os dados das amostras preparadas pelo método harmonizado europeu (procedimento descrito na seção 3.4.2). Analogamente, as mesmas métricas de distância e correlação e análises quimiométricas foram realizadas.

Em função da escassez de algumas de suas amostras, o grupo B não passou pela etapa de preparo por DI-SPME.

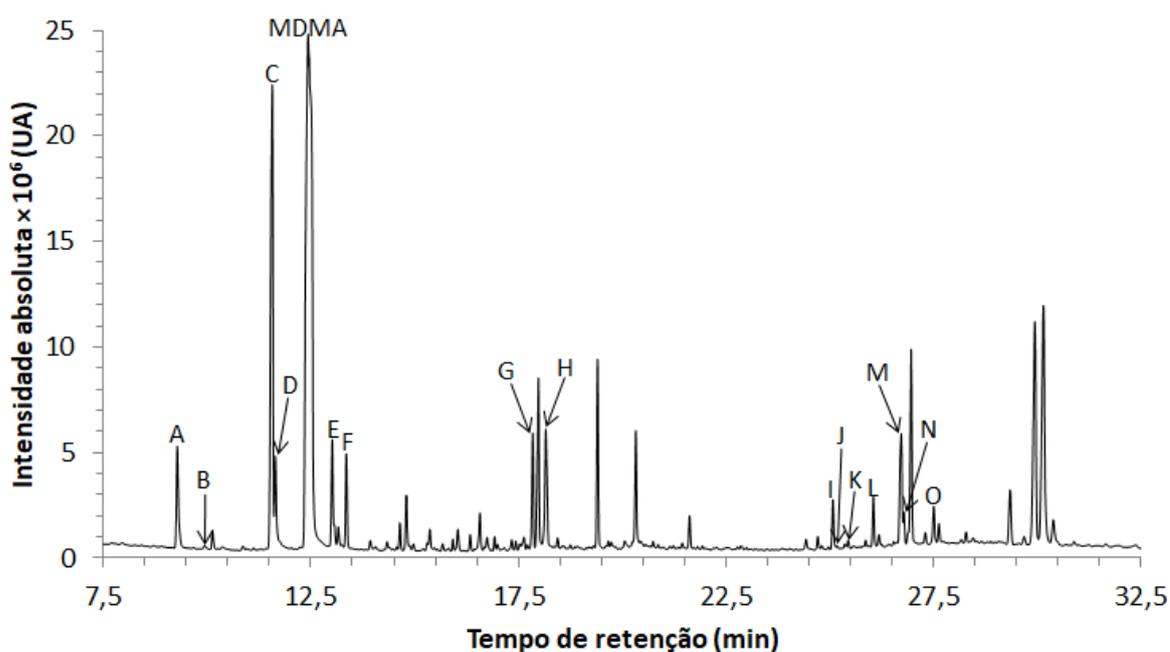
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Perfilamento das amostras preparadas pelo método harmonizado europeu

Devido a uma contaminação ocorrida durante o preparo, as amostras de número 1, 2, 4, 5, 6, 7 e 71 foram removidas do trabalho e seus cromatogramas não foram considerados em nenhuma análise. Também foi removida e desconsiderada a amostra de número 32, pois foi constatado que se tratava de uma amostra de cocaína. Averiguou-se que as amostras 15, 16, 18 e 31 não tinham como princípio ativo a MDMA – mas, sim, a MDA – e, por essa razão, seus perfis eram consideravelmente diferente dos demais, podendo ser consideradas *outliers*. Entretanto, apenas para fins de identificação de espécies e cálculo do desvio do tempo de retenção, os cromatogramas dessas amostras foram considerados.

A Figura 26 mostra um cromatograma típico obtido de uma amostra de *ecstasy* tendo a MDMA como princípio ativo, bem como a demarcação dos principais picos, cuja identificação é feita na Tabela 5.

Figura 26 Cromatograma obtido em GC/MS no modo varredura da amostra 28 (“Heineken 3”) preparada pelo método harmonizado europeu



Fonte: elaborada pelo autor.

A Tabela 5 dispõe a relação de todas as espécies químicas identificadas nos 89 cromatogramas e alguns dados sobre elas, como seu tempo de retenção (TR) aproximado no método, seu índice de retenção linear (IRL) calculado, seu número CAS (quando disponível) e seu tipo enquanto impureza. Em negrito e identificadas com letras de A a O encontram-se as quinze espécies cujos picos foram monitorados para análise – aquelas que foram identificadas em concentração apreciável em pelo menos 50% das amostras, e cujas estruturas estão mostradas no Apêndice B –; em itálico, estão as 9 que compõem o conjunto de analitos-alvo por Milliet e colaboradores (2009).⁸²

Tabela 5 Relação abrangente de espécies identificadas nos cromatogramas obtidos por GC/MS após extração pelo método harmonizado europeu (continua)

Espécie (sigla, quando existente)	TR (min)	IRL	Tipo*	Nº CAS
Safrol	8,54	1300	PRE	94-59-7
A - Piperonal	9,27	1345	PRE	120-57-0
Piperonilnitrila	9,47	1358	?	4421-09-4
Eugenol	9,59	1365	PRE	97-53-0
B - Álcool piperonílico	9,94	1387	PRE	495-76-1
Vanilina	10,27	1408	PRE	121-33-5
<i>N</i> -metil-3,4-metilenodioxibenzilamina (<i>N</i> -metil-MDB)	10,34	1412	SUB	15205-27-3
3,4-Metilenodioxifeniletan-1-ol	10,39	1415	SUB	6329-73-3
3,4-Metilenodioxiacetofenona	10,86	1446	SUB	3162-29-6
C - 3,4-Metilenodioxifenilpropan-2-ona (MDP2P, PMK)	11,57	1492	PRE/INT	4676-39-5
Homarilamina	11,58	1492	ATS	451-77-4
3,4-Metilenodioxianfetamina (MDA)	11,58	1492	ATS	4764-17-4
D - 3,4-Metilenodioxifenilpropan-2-ol (MDP2P-OH)	11,66	1497	SUB	6974-61-4
3,4-Metilenodioxifenilpropan-1-ol (MDP1P-OH)	11,85	1510	?	6890-30-8
3,4-Metilenodioximetanfetamina (MDMA)	12,25 a 12,75	1537	ATS	42542-10-9
3,4-Metilenodioxipropiofenona (MDP1P)	12,36	1545	?	28281-49-4
3,4-Metilenodioxifenilpropano-1,2-diona	12,55	1557	SUB	90921-17-8
Ácido láurico	12,59	1560	LUB	143-07-7
3,4-Metilenodioxifenilpropan-2-ol, formil	12,72	1569	?	—
3,4-Metilenodioxifenilbutan-2-ona	12,81	1575	?	23023-13-4
<i>N</i> -formilmetanfetamina	12,85	1578	SUB	42932-20-7
E - 3-(3,4-Metilenodioxifenil)-but-3-en-2-ona (MDP3B)	13,01	1589	SUB	77627-83-9
Alfa-hidroxi-3,4-metilenodioxifenil-2-propanona (α -hidroxi-MDP2P)	13,18	1600	SUB	90843-95-1
Ftalato de dietila	13,22	1602	LUB	84-66-2
F - 3,4-Metilenodioxi-<i>N,N</i>-dimetilanfetamina (MDDMA)	13,36	1613	SUB	74698-50-3
3,4-Metilenodioxietilanfetamina (MDEA)	13,36	1613	ATS	82801-81-8
3,4-Metilenodioxifenilpropan-2-ol, acetil	13,51	1623	?	108516-39-8

Tabela 5 Relação abrangente de espécies identificadas nos cromatogramas obtidos por GC/MS após extração pelo método harmonizado europeu (continuação)

Espécie (sigla, quando existente)	TR (min)	IRL	Tipo*	Nº CAS
Alfa-metoxi-3,4-metilenodioximetanfetamina (α -metoxi-MDMA)	13,72	1638	?	863891-03-6
Benzofenona	13,82	1645	?	119-61-9
Éster metílico do ácido 3,4-metilenodioxifenilacético	13,85	1648	?	326-59-0
2-Cloro-4,5-metilenodioxifenilpropan-2-ona (2-cloro-MDP2P)	13,96	1655	?	1097726-08-3
<i>p</i> -Tosilamida	14,28	1678	?	70-55-3
3,4-Metilenodioxibenzilmetilcetoxima	14,35	1683	INT	52271-42-8
Isossafrol glicol	14,39	1686	INT	62512-79-2
Fenacetina	14,74	1711	IC	62-44-2
<i>N</i> -metil-3,4-metilenodioxifenilalanina	14,97	1728	?	951656-60-3
Éster etílico do ácido 3,4-metilenodioxifenilacético	15,01	1731	?	26664-86-8
<i>N</i> -metil- <i>N</i> -isopropil-3,4-metilenodioxianfetamina	15,20	1745	?	129819-64-3
Ácido mirístico	15,37	1758	LUB	544-63-8
<i>N</i> -formil- <i>N</i> -metil-3,4-metilenodioxibenzilamina	15,67	1780	?	33699-27-3
MDP2P-metilglicidato de metila	16,00	1805	?	13605-48-6
Dibutilona	16,34	1831	ATS	17763-12-1
3,4-Metilenodioxipropiofenona-2-oxima	16,56	1848	SUB	80535-68-8
3,4-Metilenodioxifenil-1-metoxi-propan-2-ona (1-metoxi-MDP2P)	16,56	1848	SUB	312711-92-5
Cafeína	16,75 a 16,90	1863	ADT	58-08-2
Ftalato de diisobutila	16,93	1877	LUB	84-69-5
Sibutramina	16,99	1881	ADT/IC	106650-56-0
<i>N</i> -formil-3,4-metilenodioxianfetamina (<i>N</i> -formil-MDA)	17,01	1883	INT	67669-00-5
<i>N</i> -acetil-3,4-metilenodioxianfetamina (<i>N</i> -acetil-MDA)	17,03	1884	SUB	36209-71-9
3-(3,4-Metilenodioxifenil)-2-metilpropanamida	17,32	1907	?	858215-05-1
Lidocaína	17,44	1917	IC	137-58-6
Palmitato de metila	17,55	1926	LUB	112-39-0
G - <i>N</i>-formil-3,4-metilenodioximetanfetamina (<i>N</i>-formil-MDMA)	17,85	1950	INT	154148-22-8
Ácido palmítico	17,96	1959	LUB	57-10-3
H - <i>N</i>-acetil-3,4-metilenodioximetanfetamina (<i>N</i>-acetil-MDMA)	18,17	1976	SUB	181765-92-4
Tetramisol	18,69	2020	IC	5036-02-2
Levamisol	18,69	2020	IC	14769-73-4
Isossafrol glicol, diacetil	19,16	2060	?	86659-42-9
Ftalato de dipentila	19,40	2080	LUB	131-18-0
<i>N</i> -(3,4-metilenodioxifenilisopropil)-benzaldimina	20,18	2149	?	—

Tabela 5 Relação abrangente das espécies identificadas nos cromatogramas obtidos por GC/MS após extração pelo método harmonizado europeu (conclusão)

Espécie (sigla, quando existente)	TR (min)	IRL	Tipo*	Nº CAS
Ácido esteárico	20,32	2161	LUB	57-11-4
Benzofetamina	21,24	2244	ATS	156-08-1
Cocaína	21,45	2264	IC	50-36-2
Tetracaína	21,64	2281	IC	94-24-6
Ftalato de dioctila	24,43	2558	LUB	117-81-7
I - 3,4-Metilenodioxibenzil-3,4-metilenodioximetanfetamina (1) (MD-benzil-MDMA, 1)	25,04	2623	SUB	866557-16-6
J - Di[1-(3,4-metilenodioxifenil)-2-propil]amina (1) (MDDPIA, 1)	25,17	2637	SUB	67668-98-8
K - Di[1-(3,4-metilenodioxifenil)-2-propil]amina (2) (MDDPIA, 2)	25,44	2666	SUB	67668-98-8
L - 3,4-Metilenodioxibenzil-3,4-metilenodioximetanfetamina (2) (MD-benzil-MDMA, 2)	26,07	2733	SUB	866557-16-6
M - Di[1-(3,4-metilenodioxifenil)-2-propil]metilamina (1) (MDDPIMA, 1)	26,70	2808	SUB	67668-99-9
N - Di[1-(3,4-metilenodioxifenil)-2-propil]metilamina (2) (MDDPIMA, 2)	26,77	2808	SUB	67668-99-9
O - 3,4-Metilenodioxibenzoil-3,4-metilenodioximetanfetamina (MD-benzoil-MDMA)	27,50	2898	SUB	—

*Tipo da espécie em relação à síntese da MDMA. PRE: precursor; SUB: subproduto; INT: intermediário; ADT: adulterante; IC: impureza de contato; LUB: lubrificante; ATS: estimulante da classe das anfetaminas; ?: desconhecido.

Embora espécies como a cafeína, a lidocaína e alguns ácidos graxos e seus ésteres tenham sido identificados em bem mais do que metade das amostras, optou-se por restringir a análise, em um primeiro momento, a espécies relacionadas à síntese da MDMA. Isso se deve ao fato de que a diluição e a adulteração da amostra de *ecstasy* podem ocorrer em qualquer etapa do processo produtivo, e informações sobre a rota sintética e a origem da MDMA não serão necessariamente obtidas caso esses compostos sejam incluídos na análise.³⁸

A MDDMA e a MDEA são isômeros de cadeia, e, devido a isso, seu tempo de retenção é muito próximo e seu espectro de massas é bastante similar, o que dificulta a correta distinção entre essas duas espécies. Nas amostras em que foi identificado um pico no tempo de retenção referente a essas substâncias, o confronto do espectro de massas com a biblioteca sempre indicou a presença de MDDMA em detrimento de MDEA. Dito isso, é possível que tenha ocorrido co-eluição entre os dois compostos, mas, neste trabalho, a área de integração do pico foi considerada integralmente como relativa à MDDMA.

Algumas espécies foram identificadas em dois picos diferentes, com dois tempos de retenção distintos. Os casos da MDDPIA (espécies J e K) e da MDDPIMA (M e N) já são

amplamente conhecidos na literatura e se tratam de isômeros.^{75,96,105} Não foram encontradas referências ao caso da MD-benzil-MDMA (I e L), mas acredita-se também se tratar de um isômero. Intrigantemente, o mesmo não foi observado com a MD-benzoil-MDMA (O) – espécie sobre a qual a literatura também é escassa.

O desvio do tempo de retenção (DTR) das quinze espécies monitoradas também foi calculado, sendo estimado pelo desvio padrão relativo do tempo de retenção dos analitos. A Tabela 6 mostra os resultados obtidos.

É possível perceber que em todos os casos o DTR foi inferior a 1%, e somente no caso do composto D, MDP2P-OH, foi superior a 0,25%. Esse composto apresentou valor de DTR mais elevado em relação aos demais em função de ocorrer na forma de picos extremamente largos e intensos em algumas amostras, o que acaba por causar um “arraste” e elevar consideravelmente seu TR nesses casos. Por exemplo, na amostra 75, seu TR foi de 11,62 min, enquanto na amostra 78 foi de 11,98 min. No entanto, mesmo com esses desvios pontuais, o DTR mostrou-se desprezível em todas as espécies.

Tabela 6 DTR das espécies monitoradas

Espécie	N*	TR médio (min)	DTR (%)
A Piperonal	81	9,28	0,16
B Álcool piperonílico	80	9,94	0,11
C MDP2P	55	11,54	0,23
D MDP2P-OH	77	11,70	0,86
E MDP3B	50	13,01	0,12
F MDDMA	76	13,35	0,11
G N-formil-MDMA	77	17,85	0,16
H N-acetil-MDMA	77	18,16	0,14
I MD-benzil-MDMA (1)	73	25,07	0,06
J MDDPIA (1)	63	25,17	0,06
K MDDPIA (2)	70	25,44	0,08
L MD-benzil-MDMA (2)	52	26,04	0,06
M MDDPIMA (1)	72	26,71	0,08
N MDDPIMA (2)	65	26,77	0,06
O MD-benzoil-MDMA	75	27,50	0,06

*Número de amostras em que a espécie foi identificada, entre as 81 consideradas.

4.1.1. Estimativa da precisão (repetibilidade) do método

A amostra 70, preparada e injetada em triplicata, foi usada para estimar a repetibilidade das análises realizadas, conforme habitualmente descrito na literatura. Para isso, calculou-se o desvio padrão relativo (DPR) da área normalizada dos picos de cada uma das quinze espécies monitoradas, conforme mostra a Tabela 7.

Apenas três espécies (A, B e I) apresentaram o DPR superior a 10%. Sabe-se que esse desvio tende a aumentar à medida que diminui a concentração da espécie na amostra, e essas três espécies estão entre as de menor intensidade no cromatograma – a espécie B, inclusive, foi a que apresentou os picos menos intensos. O DPR de todas as outras espécies foi inferior a 7%, sendo inferior a 5% em metade dos casos, o que indica uma precisão aceitável do método nos analitos considerados.

Tabela 7 Desvio padrão relativo das áreas da amostra 70

Espécie	Área normalizada			DPR (%)
	R1	R2	R3	
A Piperonal	0,0101	0,0123	0,0124	10,8
B Álcool piperonílico	0,0016	0,0018	0,0020	10,9
C MDP2P	0,1276	0,1372	0,1370	4,1
D MDP2P-OH	0,0524	0,0597	0,0583	6,9
E MDP3B*	—	—	—	—
F MDDMA	0,1164	0,1106	0,1140	2,5
G N-formil-MDMA	0,0217	0,0234	0,0244	6,1
H N-acetil-MDMA	0,0260	0,0272	0,0291	5,6
I MD-benzil-MDMA (1)	0,0097	0,0084	0,0080	10,5
J MDDPIA (1)	0,0556	0,0564	0,0555	0,9
K MDDPIA (2)	0,2866	0,2767	0,2748	2,3
L MD-benzil-MDMA (2)	0,0055	0,0055	0,0055	0,6
M MDDPIMA (1)	0,2211	0,2155	0,2103	2,5
N MDDPIMA (2)	0,0615	0,0609	0,0642	2,9
O MD-benzoil-MDMA	0,0041	0,0044	0,0045	4,7

*A espécie co-eluiu com outro composto, o que impossibilitou sua integração e, conseqüentemente, o cálculo do DPR.

As seções a seguir tratam da apresentação dos resultados obtidos para cada grupo e a respectiva discussão sobre eles. Primeiramente será apresentado o grupo B, em função de suas amostras terem sido apreendidas anteriormente em relação àquelas pertencentes ao grupo A.

4.1.2. Grupo B

4.1.2.1. Métricas de distância e correlação e análises quimiométricas

A Figura 27 mostra os histogramas gerados a partir da análise das 50 amostras do grupo B considerando as quinze espécies monitoradas (identificadas de A a O nas Tabelas 5 a 7).

Inicialmente, chama atenção a forma dos histogramas, que apresentam um perfil ascendente nas primeiras classes, seguido de certa estabilização e depois queda – sobretudo o de CQM. Essas características destoam daquelas obtidas por Weyermann e

colaboradores (2008) e por Morelato e colaboradores (2014).^{75,90} Esses investigadores apresentaram histogramas (respectivamente, de CPM e CQM) com muitas contagens nas primeiras classes e queda mais brusca, sobretudo no caso do primeiro trabalho. A justificativa para essa diferença reside no fato de que esses autores empregaram em suas análises um grupo muito maior de amostras sabidamente relacionadas – por exemplo, no caso do trabalho de 2014, houve ao todo 940 conexões somente entre amostras relacionadas, o que representa mais de 76% do total de conexões representadas nos histogramas da Figura 27 –, além de terem feito histogramas separados para as amostras relacionadas e não relacionadas. Caso os histogramas referentes às amostras não relacionadas apresentados por esses autores sejam analisados separadamente daqueles que tratam das amostras relacionadas, o perfil resultante é bastante similar aos dos histogramas (b) e (c) da Figura 27.

Figura 27 Histogramas gerados a partir da análise das amostras do grupo B considerando as quinze espécies monitoradas; (a) distância euclidiana; (b) cosseno quadrado modificado; e (c) Pearson modificado (continua)

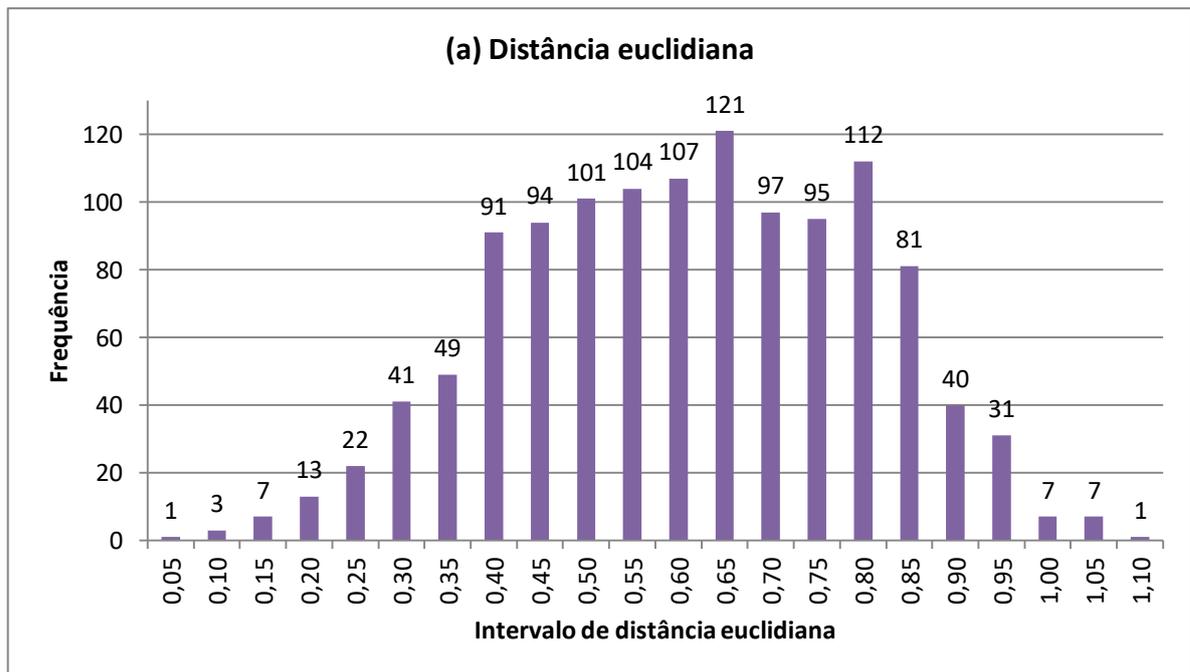
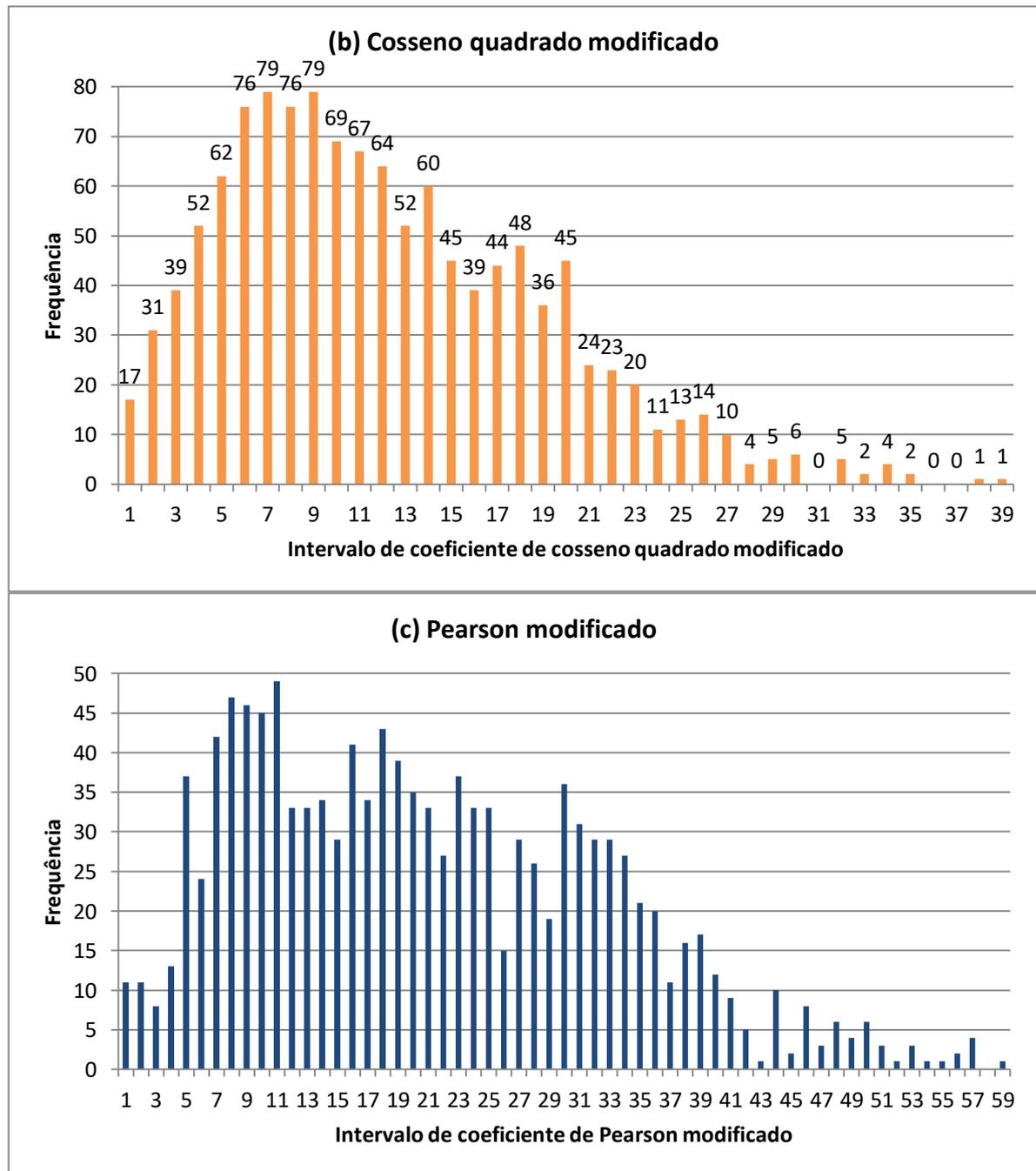


Figura 27 Histogramas gerados a partir da análise das amostras do grupo B considerando as quinze espécies monitoradas; (a) distância euclidiana; (b) cosseno quadrado modificado; e (c) Pearson modificado (conclusão)



Fonte: elaborada pelo autor.

Por outro lado, o histograma de CPM apresentado por van Deursen e colaboradores (2006) possui perfil bastante próximo ao mostrado na Figura 27 (c).¹⁰² Essa semelhança era de certa forma esperada, visto que esses autores empregaram na análise amostras majoritariamente provenientes de diferentes apreensões e com características físicas distintas – o que constitui um panorama bastante similar ao deste trabalho. Em sua

discussão, os investigadores alegaram que a maioria dos comprimidos “não são negativamente relacionados” (devido ao grande número de correlações entre 0 e 50), visto que a MDMA em seu território (Países Baixos) é sintetizada principalmente pela mesma rota – a aaminação redutiva.

O histograma (c) da Figura 27 e as informações dos dois últimos parágrafos, portanto, permitem inferir que, a exemplo do que foi verificado por van Deursen, a grande maioria das amostras do grupo B não são negativamente relacionadas – o que pode indicar, por exemplo, o uso de uma mesma rota sintética, mesmo que em lotes diferentes e por laboratórios diferentes. Com isso, é de se esperar que haja amostras com alto grau de correlação entre si. Embora essa grande correlação não tenha sido observada em um grande número de amostras, há casos que não devem ser ignorados, como as dezessete contagens na faixa entre 0 e 1 do histograma de CQM – que podem indicar que algumas das amostras analisadas neste trabalho sejam de fato provenientes do mesmo lote.

O primeiro caso de destaque entre essas dezessete contagens é o das amostras 41 (“Lápis”) e 44 (“Lebara”), cujo valor de CQM foi de 0,450. A partir de suas fotografias (disponíveis no Apêndice A), é possível notar uma coloração bege bastante similar, inclusive com manchas escuras e pontos rosáceos característicos, apesar de os formatos físicos dos comprimidos serem completamente diferentes – o primeiro tem a forma de um lápis e o segundo de um tijolo ou paralelepípedo. O segundo caso é o oposto do primeiro: as amostras 48 (“Tesla”) e 53 (“Tesla 2”) (CQM = 0,928) possuem formas e estampas iguais, e a única diferença física entre elas é a cor; a primeira é azul enquanto a segunda é amarela.

Esses resultados evidenciam um aspecto interessante da produção ilícita de *ecstasy*: a etapa da compressão do pó – que gera o produto final do processo, o comprimido – pode ocorrer no mesmo local onde se dá a síntese ou em um estabelecimento separado.⁸² O caso das amostras 41 e 44, pressupondo que elas de fato pertencem ao mesmo lote, pode evidenciar duas possibilidades: uma em que a compressão de pelo menos uma das amostras se deu em um lugar distinto da síntese, ou outra em que o estabelecimento responsável pela compressão (que pode ou não ser o mesmo da síntese) dispunha de dois moldes diferentes para a prensa do material, um em forma de lápis e outro de tijolo.

Por outro lado, a situação das amostras 48 e 53 – também partindo do pressuposto de que elas são de fato relacionadas – indica outras duas alternativas: que o laboratório responsável pela síntese possui mais de um corante (o que é perfeitamente plausível, visto que esses compostos são disponíveis comercialmente) e foi ele também o responsável pela compressão dos materiais, ou que dois locais de compressão diferentes receberam as

amostras e, de alguma maneira, possuem acesso ao mesmo molde da prensa – o que é menos provável mas também é razoável.

Amostras possivelmente relacionadas podem ser idênticas ou completamente diferentes no aspecto físico. O primeiro caso ocorreu com quatro grupos de amostras: 59 e 65 (“Interrogação” 1 e 2, com $CQM = 0,067$); 67, 68 e 72 (“Escudo” 1, 2 e 3; $CQM_{67,68} = 0,696$; $CQM_{67,72} = 0,247$; $CQM_{68,72} = 0,996$); 77, 79 e 85 (“Telegram” 1, 2 e 3; $CQM_{77,79} = 0,683$; $CQM_{77,85} = 0,241$; $CQM_{79,85} = 0,631$); e 88 e 89 (“Barcelona” 1 e 2; $CQM = 0,972$). As amostras 39 (“Coração”) e 66 (“Minion”), embora fisicamente distintas, apresentaram CQM de 0,895. Esses resultados mostram a importância do perfilamento e de se levar em consideração tanto aspectos físicos quanto químicos na análise de amostras suspeitas.^{75,81,82}

Os outros casos de CQM abaixo de 1 ocorreram entre as amostras 60 (“Infinito”) e 82 (“Treze”) ($CQM = 0,574$), 60 e 83 (“Joinha”) ($CQM = 0,994$), 78 (“Trevo”) e 80 (“Infinito 2”) ($CQM = 0,411$), 78 e 82 ($CQM = 0,953$), 80 e 82 ($CQM = 0,718$) e 82 e 83 ($CQM = 0,657$). Os comprimidos dessas amostras são todos redondos, e alguns compartilham a mesma estampa e/ou cor. É possível perceber uma certa tendência de agrupamento entre todas essas amostras (dadas as altas correlações duas a duas); se elas pertencerem de fato ao mesmo lote, é possível que o laboratório responsável por sua síntese tenha usado a mesma prensa e trocado apenas o corante e o molde da estampa na etapa da compressão.

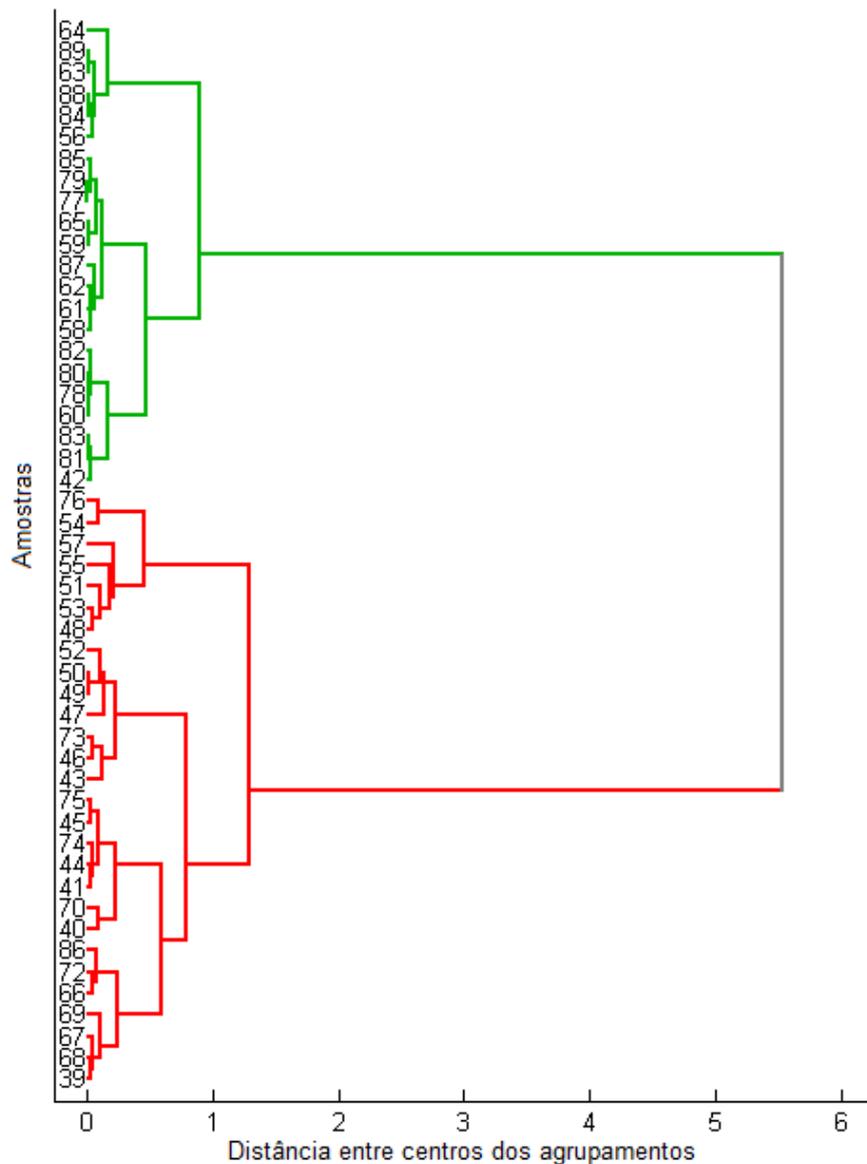
Houve também casos de amostras cujos comprimidos são similares fisicamente, mas cujo grau de correlação observado não foi tão alto. Por exemplo, o CQM entre as amostras 56 e 58, “UPS” 1 e 2 (entre as quais a única diferença aparente é a cor; a primeira é amarela enquanto a segunda é vermelha), foi de apenas 4,518, enquanto as amostras 74 e 86 (“Passarinho” 1 e 2), visualmente indistintas, apresentaram CQM de 4,832. Embora não se possa descartar uma eventual origem em comum dentro desses pares de amostra, essa relação é menos provável do que das amostras com cujo CQM foi menor do que 1.

Uma outra maneira de visualizar as possíveis correlações entre amostras é por meio do dendrograma gerado a partir da HCA. A maior vantagem desse tipo de gráfico é a capacidade de evidenciar tendências de agrupamentos de amostras, formados por meio da similaridade de seus perfis químicos. A Figura 28 mostra o dendrograma gerado a partir da HCA das amostras do grupo B, considerando as quinze espécies. O pré-tratamento usado foi somente a normalização das áreas dos picos.

Em uma rápida análise do gráfico, é possível notar a distância relativamente pequena entre amostras que apresentaram valores baixos de CQM e CPM, como é o caso

dos pares 41 e 44, 48 e 53, e 77 e 79, entre outros – o que, naturalmente, já era esperado. Nota-se também a formação de um agrupamento pelas amostras 60, 78, 80 e 82 – tendência que, em partes, havia sido observada já na análise das métricas de correlação. Também pode-se perceber a proximidade entre amostras que a princípio não se mostraram correlacionadas pelas métricas, como a 49 (“Spirit”) e a 50 (“Caveira”).

Figura 28 Dendrograma gerado a partir da HCA das amostras do grupo B considerando as quinze espécies monitoradas



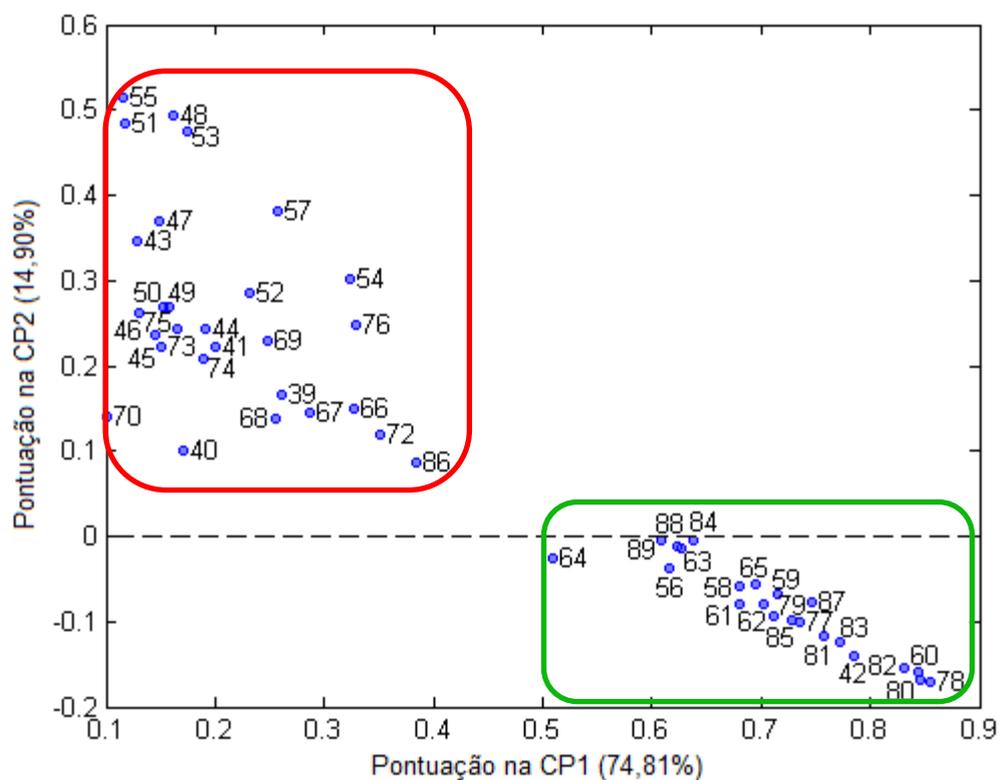
Fonte: elaborada pelo autor.

Finalmente, é possível perceber certa divisão das amostras em dois grandes agrupamentos (representados no dendrograma pelas cores verde e vermelha), cada um deles formado por outros agrupamentos menores. Embora seja tentador associar cada agrupamento a uma origem ou rota de síntese em comum, essa associação não pode ser

feita com base somente na HCA, visto que essa análise não elucida quais são as variáveis responsáveis pela tendência de separação. Ainda assim, a separação aparente no dendrograma é útil no sentido de reforçar, juntamente com os resultados das métricas de correlação, as similaridades entre algumas amostras.

A Figura 29 mostra o gráfico das pontuações das amostras nas duas primeiras componentes principais (CPs), CP1 (que representa 74,81% da variância explicada do modelo) e CP2 (14,90%). Novamente, o pré-tratamento usado foi somente a normalização das áreas dos picos – sem aplicação da raiz quarta.

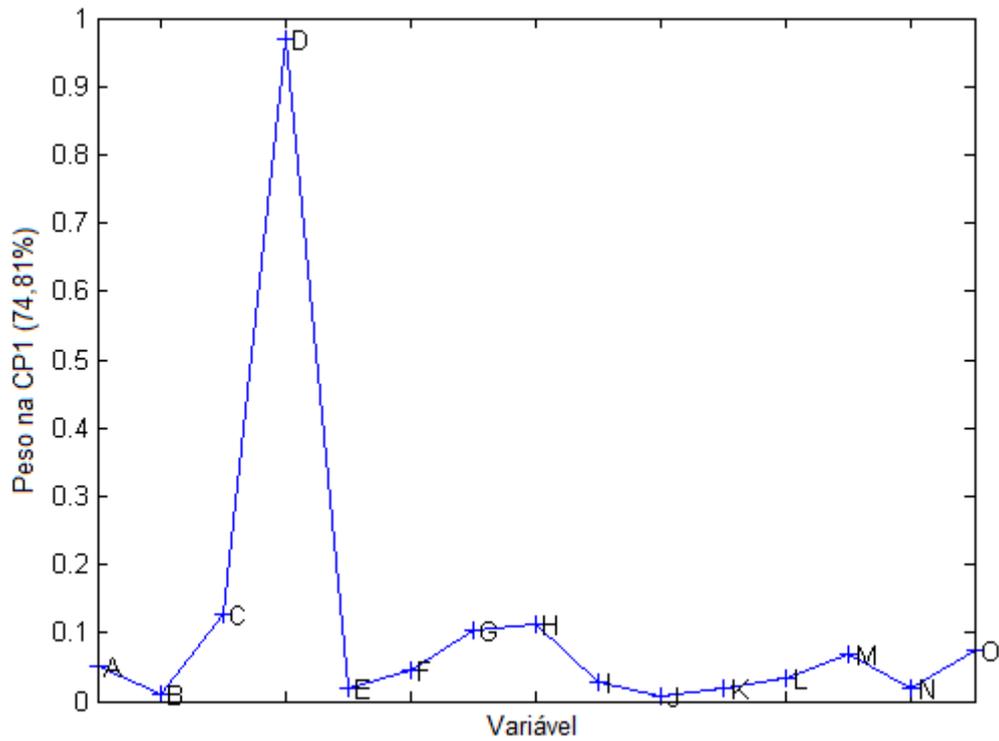
Figura 29 Gráfico das pontuações das amostras do grupo B na CP1 e CP2 considerando as quinze espécies monitoradas



Fonte: elaborada pelo autor.

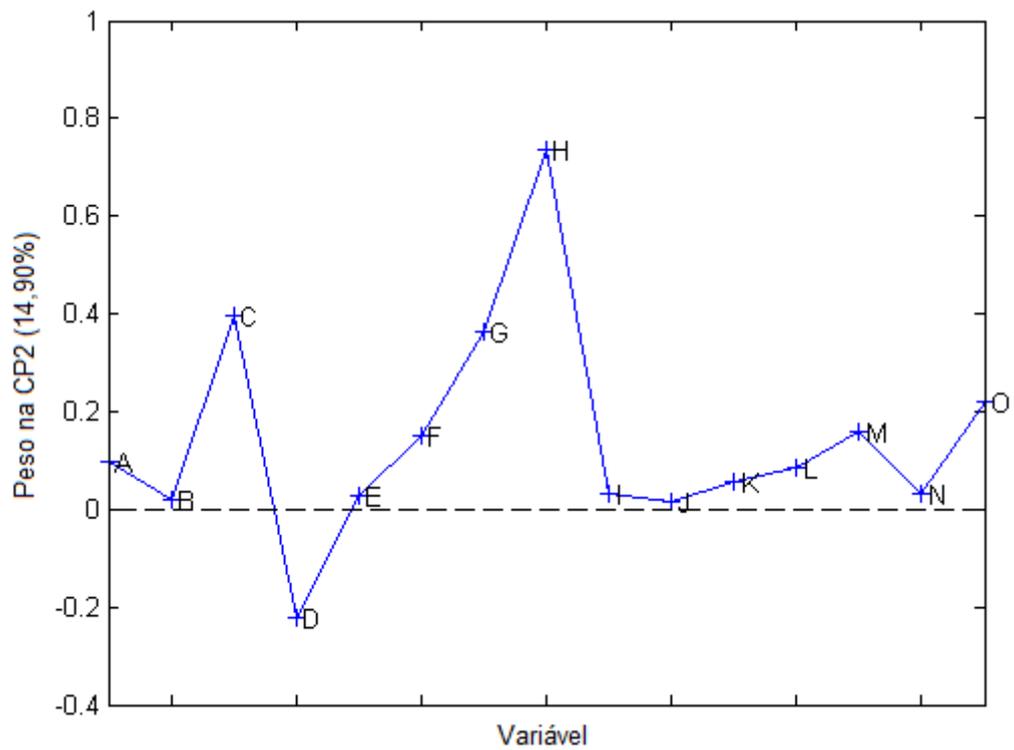
A exemplo do verificado no dendrograma da Figura 28, o gráfico da Figura 29 mostra uma tendência de separação das amostras em dois agrupamentos: um com pontuação alta na CP1 e baixa na CP2 e outro com pontuação baixa na CP1 e alta na CP2. Esse resultado corrobora com a HCA e mostra que, de fato, é possível que as amostras estejam separadas segundo rotas sintéticas ou origens distintas. Para avaliar melhor essa situação, é necessário analisar também os gráficos dos pesos das variáveis em cada uma das CPs – mostrados por meio das Figuras 30 e 31.

Figura 30 Gráfico de pesos das variáveis na CP1 no modelo do grupo B



Fonte: elaborada pelo autor.

Figura 31 Gráfico de peso das variáveis na CP2 no modelo do grupo B



Fonte: elaborada pelo autor.

É evidente que a variável D, MDP2P-OH, é eminentemente a mais influente na CP1. E, como se espera, essa influência se confirma nos dados brutos: as amostras do agrupamento com maior pontuação nessa CP apresentaram, em seus cromatogramas, áreas exorbitantemente maiores dessa espécie em comparação com as amostras com baixa pontuação. Na amostra 78 (“Trevo”), por exemplo, a área referente ao pico desse álcool representou mais de 87% da soma das áreas das quinze espécies monitoradas; já na amostra 51 (“Gota”), essa razão não chegou a 2%. Não coincidentemente, essas amostras se encontram em quadrantes opostos no gráfico da Figura 29 e também em agrupamentos diferentes no dendrograma da Figura 28. Dessa forma, é razoável afirmar que a CP1 é prioritariamente regida pela área do pico de MDP2P-OH.

Por outro lado, na CP2, é a variável H, *N*-acetil-MDMA, que apresenta maior influência positiva, seguida das variáveis C (MDP2P) e G (*N*-formil-MDMA). A variável D, interessantemente, é a única que apresenta peso negativo nessa CP. Seguindo os mesmos exemplos dados no parágrafo anterior, na amostra 51 a área relativa do pico da amida ultrapassou os 42%, enquanto na amostra 78 ela foi menor do que 0,5%.

Levando em consideração as Figuras 28 a 31 e a discussão dos parágrafos anteriores, outro resultado relevante pode ser levantado: amostras com pontuação elevada na CP1 tenderam a pontuar negativamente na CP2, enquanto amostras com pontuação positiva na CP2 apresentaram baixa pontuação na CP1. Conforme já discutido, as espécies de maior relevância foram o MDP2P-OH na CP1 e a *N*-acetil-MDMA, a MDP2P e a *N*-formil-MDMA na CP2. Assim, é provável que o princípio ativo das amostras do primeiro agrupamento – destacado em verde na Figura 28 – tenha sido sintetizado por rotas em que o álcool é relevante, como a aminação redutiva (em que ele pode ser gerado como subproduto, como mostrado na Figura 13) ou a rota do tosilato (Figura 17), enquanto o princípio ativo do segundo agrupamento (em vermelho no dendrograma), sobretudo das amostras 48, 51, 53 e 55, deve ter sido originado por rotas que favorecem a formação das amidas, como as rotas de Leuckart (Figura 14).⁶⁰ A discussão sobre as prováveis rotas de síntese das amostras será retomada na seção seguinte – os resultados até então apresentados são úteis em ressaltar tendências de agrupamentos entre amostras, em detrimento de suas origens sintéticas.

Indo além, pode-se afirmar, com certa segurança, que há pares de amostras que parecem terem sido sintetizadas não somente pela mesma rota, mas também no mesmo lote. É o caso, por exemplo, das amostras 59 e 65 (“Interrogação” 1 e 2); o valor de CQM entre essas duas amostras (0,067) foi o menor observado entre todas as correlações do grupo B e, além disso, sua proximidade é evidente pelos resultados da HCA e PCA. Pelo

fato de possuírem comprimidos praticamente idênticos fisicamente, pode-se especular que o laboratório responsável por sua síntese ou realizou por conta própria a compressão do material, ou encaminhou o material das duas amostras para compressão na mesma instalação. Situações similares, entre as amostras 77, 79 e 85 (“Telegram” 1, 2 e 3) e 88 e 89 (“Barcelona” 1 e 2), também ocorreram. O caso das amostras 67, 68 e 72 (“Escudo” 1, 2 e 3) também se aproxima dessa situação – a diferença é que, pelos resultados obtidos, não foi possível associar a essas amostras uma rota de síntese mais provável.

Também é interessante notar, em ambas CPs, o peso quase nulo das variáveis B, E, I, J, K, L e N – respectivamente, álcool piperonílico, MDP3B, MD-benzil-MDMA (1), MDDPIA (1), MDDPIA (2), MD-benzil-MDMA (2) e MDDPIMA (2). Esse resultado, provavelmente causado pelos baixos teores dessas espécies nas amostras analisadas, vai na contramão do que afirmam Weyermann e colaboradores (2008) e Milliet e colaboradores (2009),^{75,82} que apontam as espécies E, I, J e N como possuidoras de alto poder de discriminação entre as amostras. Contudo, é necessário pontuar que, conforme afirmam Morelato e colaboradores (2014),⁹⁰ a confiabilidade desse conjunto de impurezas na discriminação de amostras está sujeita às variações do mercado – logo, é natural que certas espécies sejam mais ou menos discriminativas em épocas e locais distintos.

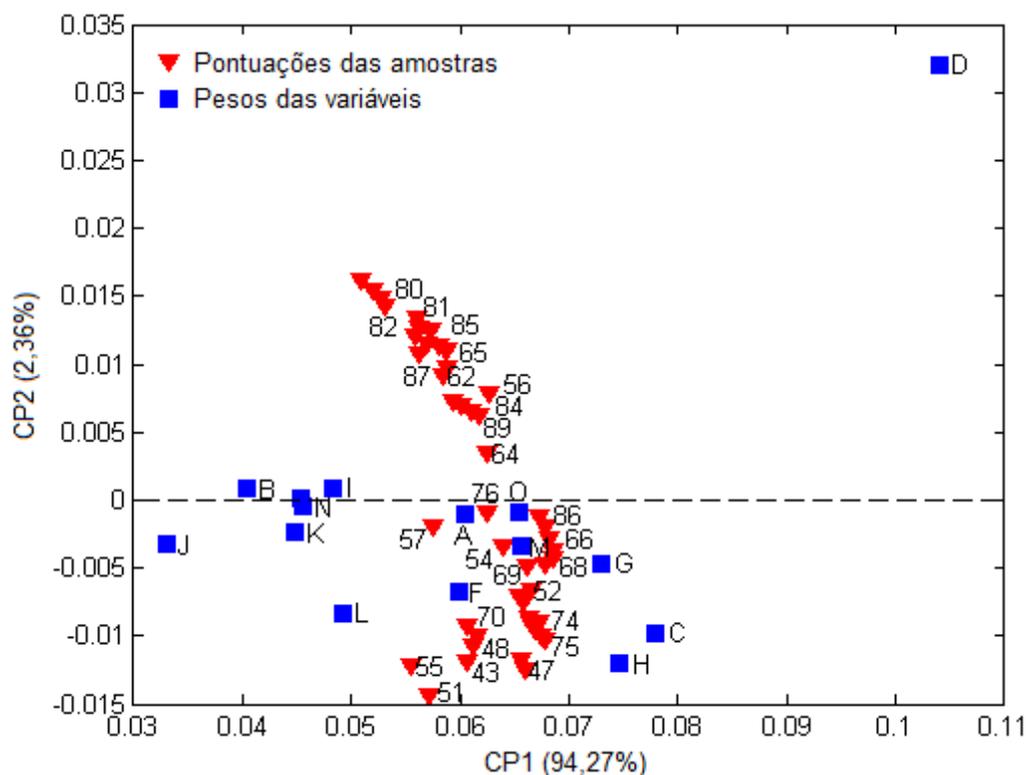
As análises quimiométricas são úteis para complementar os resultados obtidos por meio das métricas de distância e correlação. O caso das amostras 60 e 80 (“Infinito” 1 e 2) é um exemplo disso: embora o valor de CQM entre elas não esteja na faixa entre 0 e 1, esse par de amostras apresentou uma distância muito pequena tanto na HCA quanto na PCA, formando um princípio de agrupamento que inclui ainda as amostras 78 e 82. Esse resultado pode indicar que o valor de *threshold* (hipotético, visto que a análise realizada não é supervisionada), ou seja, o valor de correlação que “separa” amostras supostamente relacionadas de outras supostamente não relacionadas, é maior do que 1 no caso do CQM.

Ainda sobre o *threshold* hipotético, é preciso pontuar que não há um valor universal e que classifique quaisquer amostras sem erro. Os modelos gerados são sempre locais e dependem de uma série de fatores, como a técnica e a instrumentação empregadas, as variáveis selecionadas e a variabilidade entre as amostras. Esses fatores podem condicionar as forças de inteligência a adotar um valor de *threshold* que minimize a taxa de ocorrência de falsos negativos, por exemplo – a tomada de decisão é modulada pelos objetivos almejados pelo perfilamento.⁹⁰

Para efeitos de comparação entre os pré-tratamentos, também realizou-se a PCA com os dados normalizados e posteriormente reduzidos à raiz quarta (a HCA e a PCA

mostradas anteriormente foram realizadas mediante apenas a normalização dos dados). A Figura 32 mostra o gráfico *biplot* gerado a partir dessa análise considerando a CP1 (que representa 94,27% de variância explicada) e a CP2 (2,36%).

Figura 32 Gráfico *biplot* da CP1 e CP2 no modelo do grupo B considerando as quinze espécies monitoradas e com dados reduzidos à raiz quarta



Fonte: elaborada pelo autor.

A tendência de separação observada na PCA da Figura 29 se manteve, embora em menor proporção – e, nesse caso, a separação se deu majoritariamente na dimensão da CP2, que representa uma explicação de somente 2,36% da variância do modelo. Na CP1, que explica quase integralmente a variação dos dados, praticamente não houve separação das amostras. Além disso, apesar de o peso da variável D (MDP2P-OH) ter sido alto nessa componente, não se pode dizer que ela é descrita pela área do pico dessa espécie, visto que não houve padrão seguido e que outras espécies foram mais influentes do que esse álcool na CP1.

Essa redução na separação provavelmente ocorreu devido à diminuição da influência dos picos mais intensos pela aplicação da raiz quarta nos dados normalizados. Essa operação tem justamente esse objetivo,¹⁰² e os picos mais intensos – sobretudo das espécies D, MDP2P-OH, e H, *N*-acetil-MDMA – perderam importância; como eram essas as variáveis responsáveis pela tendência de separação no primeiro modelo, a separação ficou

prejudicada. Dessa forma, pode-se concluir que o tratamento dos dados normalizados com a redução à raiz quarta, ainda que eficiente no caso das métricas de distância e correlação, não se justificou nas análises quimiométricas. Ressalta-se, porém, que se trata de um modelo local, e, dessa forma, esse pré-tratamento pode se mostrar útil em outros modelos.

Verificou-se, ainda, o comportamento dos dados quando somente nove das quinze espécies monitoradas foram consideradas nas análises – tanto nas métricas de distância e correlação quanto nas análises quimiométricas. Nos modelos gerados por Weyermann e colaboradores (2008) e Milliet e colaboradores (2009), esse grupo de variáveis – representado em *itálico* nas Tabelas 5 a 7 – foi eficaz em distinguir amostras entre conectadas e não conectadas.^{75,82} A Figura 33 mostra os histogramas gerados a partir da análise das 50 amostras do grupo B considerando essas nove espécies.

Figura 33 Histogramas gerados a partir da análise das amostras do grupo B considerando nove espécies; (a) distância euclidiana; (b) cosseno quadrado modificado; e (c) Pearson modificado (continua)

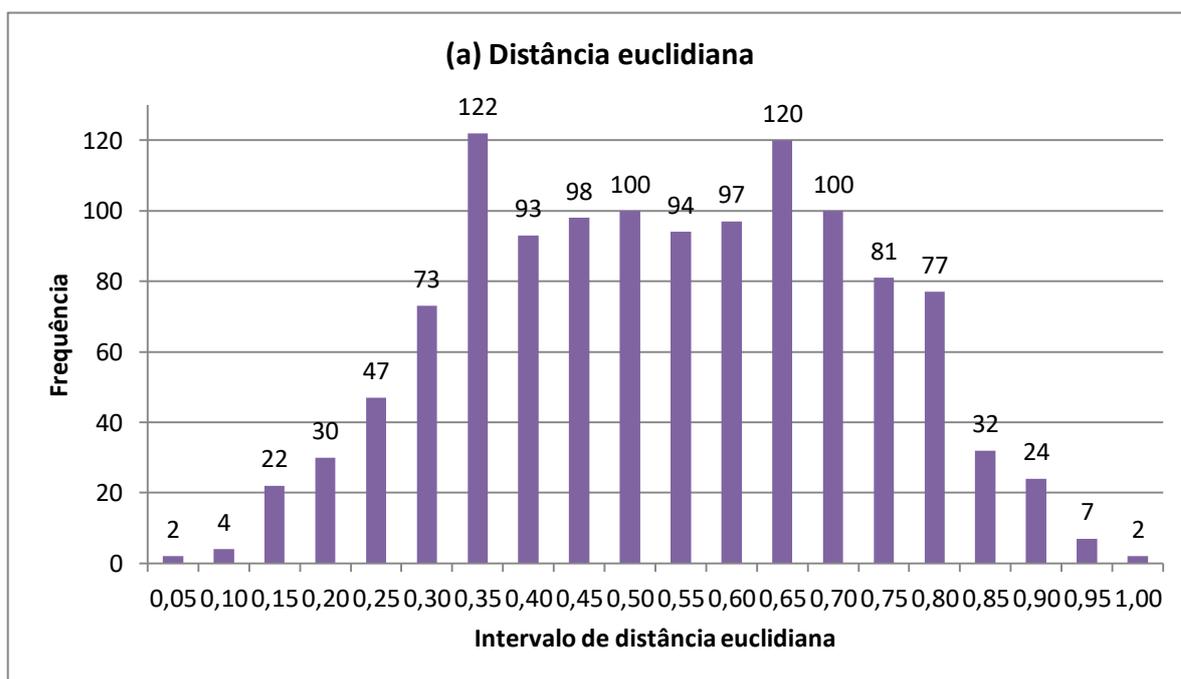
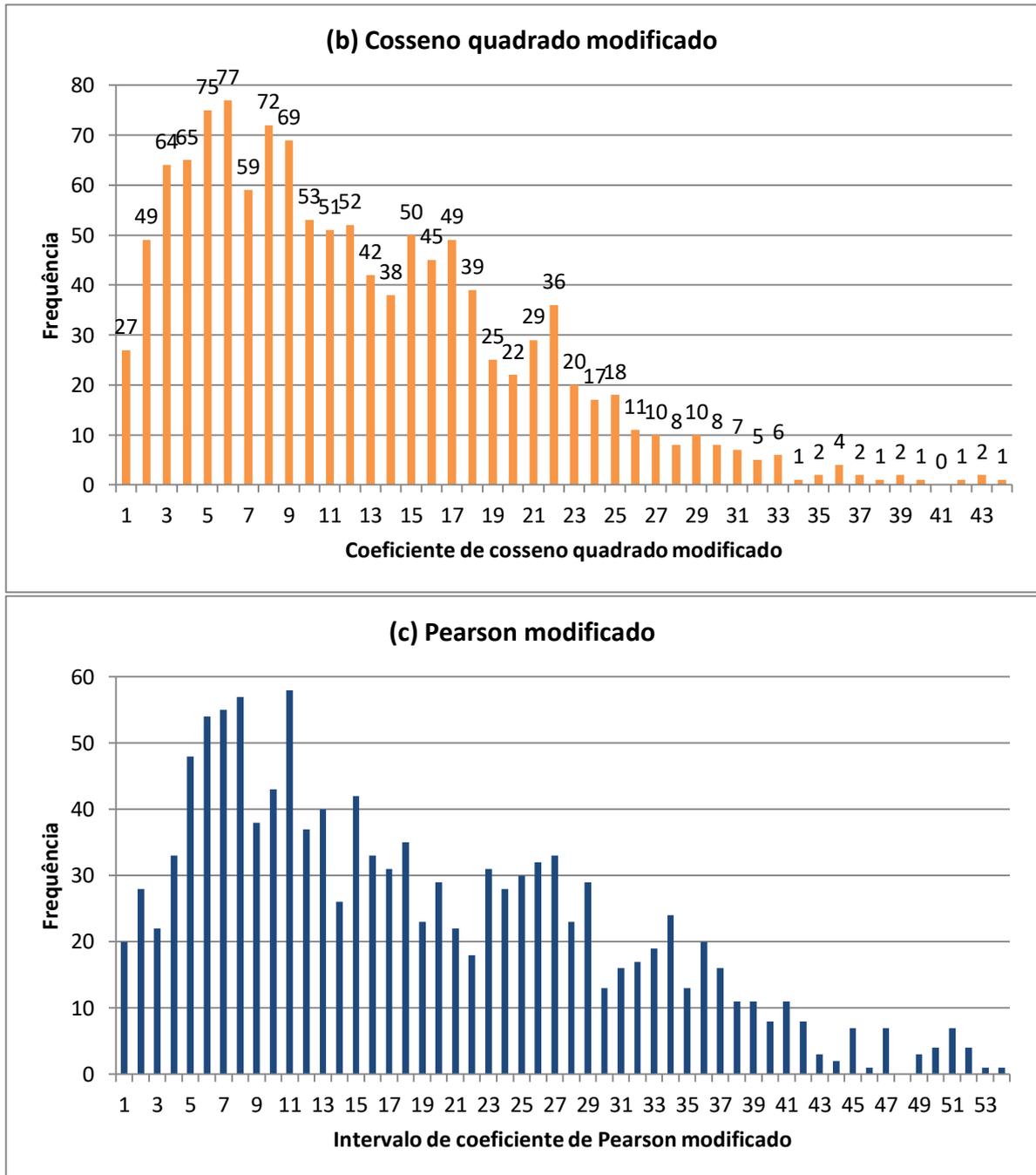


Figura 33 Histogramas gerados a partir da análise das amostras do grupo B considerando nove espécies; (a) distância euclidiana; (b) cosseno quadrado modificado; e (c) Pearson modificado (conclusão)



Fonte: elaborada pelo autor.

Em comparação com os histogramas gerados a partir da análise com as quinze espécies, os histogramas da Figura 33 parecem ter ressaltado mais similaridades entre as amostras. Por exemplo, no primeiro caso, somente 24 correlações haviam DE menor ou igual a 0,20. Quando foi considerado o grupo reduzido de variáveis, essa contagem subiu para 58 correlações. Esse padrão também pode ser observado nas outras duas métricas –

as contagens entre 0 e 1 de CQM subiram de 17 para 27, por exemplo. A princípio, pode-se pensar que essa redução “melhorou” a análise, visto que mais correlações podem ser inferidas a partir desses gráficos. Entretanto, é necessário ressaltar que a redução no número de variáveis implica também uma redução na dimensionalidade das análises – e que, dessa forma, a tendência é que a distância entre as amostras naturalmente se reduza.

Dentre as 17 contagens de CQM entre 0 e 1 quando as quinze espécies foram consideradas, 16 permaneceram nessa faixa com o grupo reduzido – contrariando a tendência geral, o CQM entre as amostras 68 e 72 (“Escudo” 2 e 3) subiu de 0,996 para 1,294, que ainda é um valor baixo. Das 11 novas contagens presentes nessa faixa, 9 estavam entre 1 e 2 quando as quinze variáveis foram consideradas, uma estava entre 2 e 3 e outra estava entre 3 e 4. Esse é mais um indicativo de que, no modelo com as quinze variáveis, o valor de *threshold* possa ser maior do que 1 – sendo que o mais provável, a julgar pelos valores observados, é que esse valor esteja na faixa entre 1 e 2.

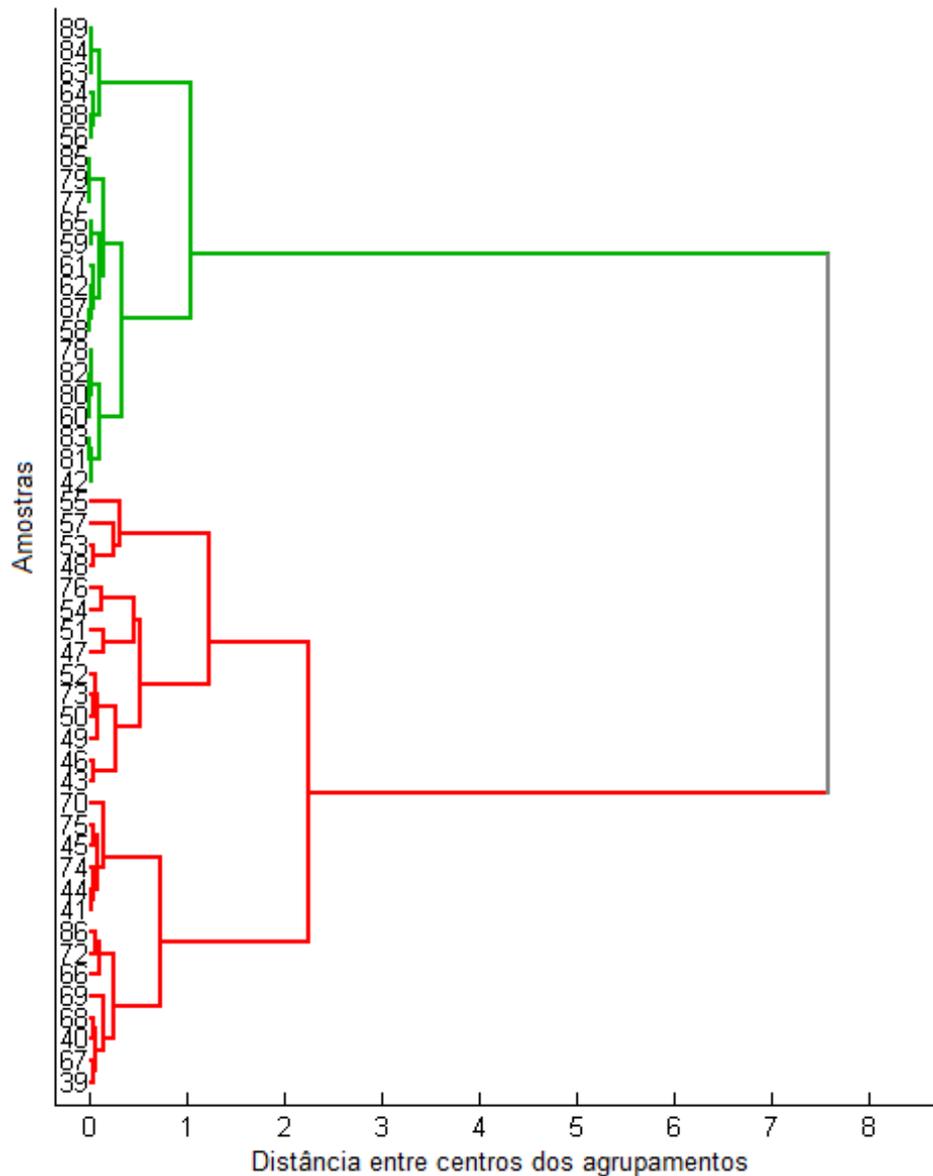
Conforme anteriormente discutido, a análise deve ser cautelosa e levar em consideração também os resultados quimiométricos. A Figura 34 mostra o dendrograma gerado a partir da HCA considerando o grupo reduzido de nove espécies; o pré-tratamento usado foi a normalização das áreas.

A tendência de agrupamento é similar à observada no dendrograma gerado considerando todas as quinze espécies. Os dois grandes grupos verificados (identificados em verde e vermelho) contêm as mesmas amostras que suas respectivas contrapartes do dendrograma anterior; as poucas diferenças residem nos pequenos grupos formados, e, mesmo assim, a tendência de agrupamento foi bastante similar à anterior – principalmente no grupo em verde.

As tendências observadas podem ser procuradas também no gráfico das pontuações nas duas primeiras componentes principais – que representam, respectivamente, 73,67% e 17,01% de variância explicada –, mostrado na Figura 35.

É possível perceber que a tendência de separação se assemelha consideravelmente àquela da Figura 29, com a formação de pequenos agrupamentos possivelmente mais evidente do que no primeiro caso – sobretudo no caso do agrupamento composto pelas amostras 56, 63, 64, 84, 88 e 89. De fato, grandes diferenças não eram esperadas, visto que as variáveis com maior peso na primeira análise – MDP2P-OH, *N*-acetil-MDMA, *N*-formil-MDMA e MDP2P – foram mantidas. Para verificar as novas influências das espécies dentro do grupo reduzido, os gráficos de pesos das variáveis nas duas primeiras CPs foram gerados – e são mostrados, respectivamente, nas Figuras 36 e 37.

Figura 34 Dendrograma gerado a partir da HCA das amostras do grupo B considerando nove espécies

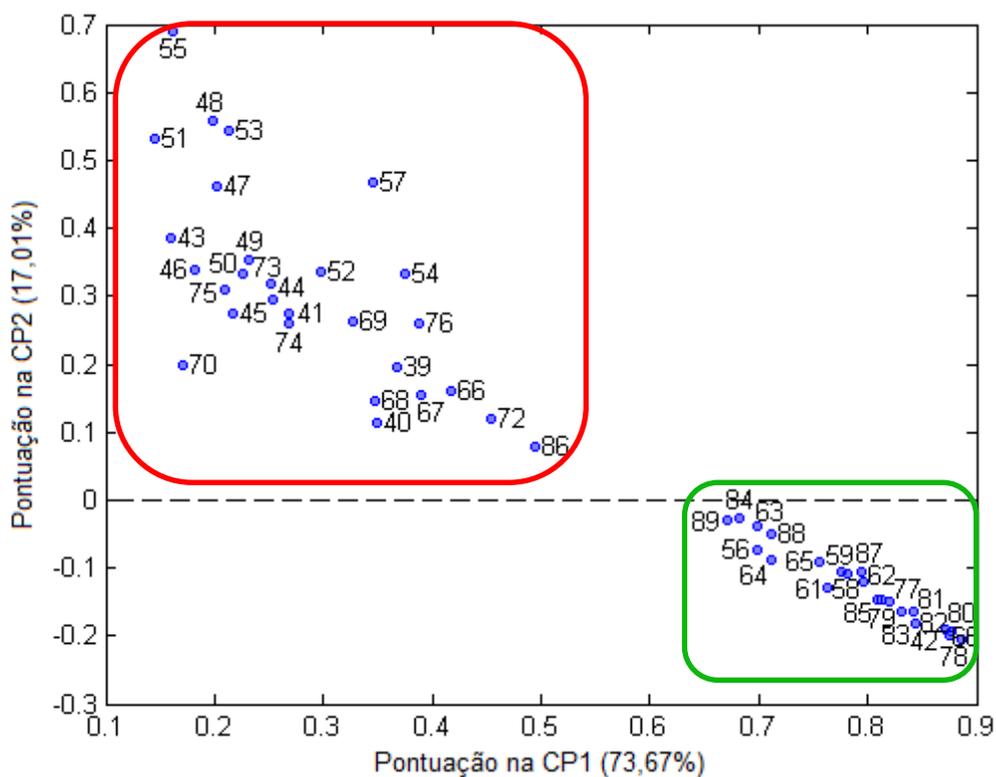


Fonte: elaborada pelo autor.

O perfil de ambos os gráficos é quase idêntico ao de suas respectivas contrapartes apresentadas nas Figuras 30 e 31. Novamente, essa similaridade se justifica pelo fato de que as variáveis mais influentes no modelo foram mantidas. Parece, pois, ser plausível que sejam monitoradas somente as variáveis do grupo reduzido – afinal, considerando um contingente de milhares a dezenas de milhares de amostras, uma simples redução no número de espécies cujos picos são integrados pode representar uma grande economia de esforço, tempo e volume de armazenamento gasto. Manter somente as quatro espécies de maior peso, contudo, é arriscado: eventualmente, dado o dinamismo do mercado de drogas ilícitas, esses compostos – e também outros que não foram monitorados nesse trabalho –

podem se mostrar relevantes na discriminação de amostras. O ideal é que o rol de analitos-alvo seja periodicamente reavaliado para evitar que mudanças relevantes no mercado passem despercebidas.⁹⁰

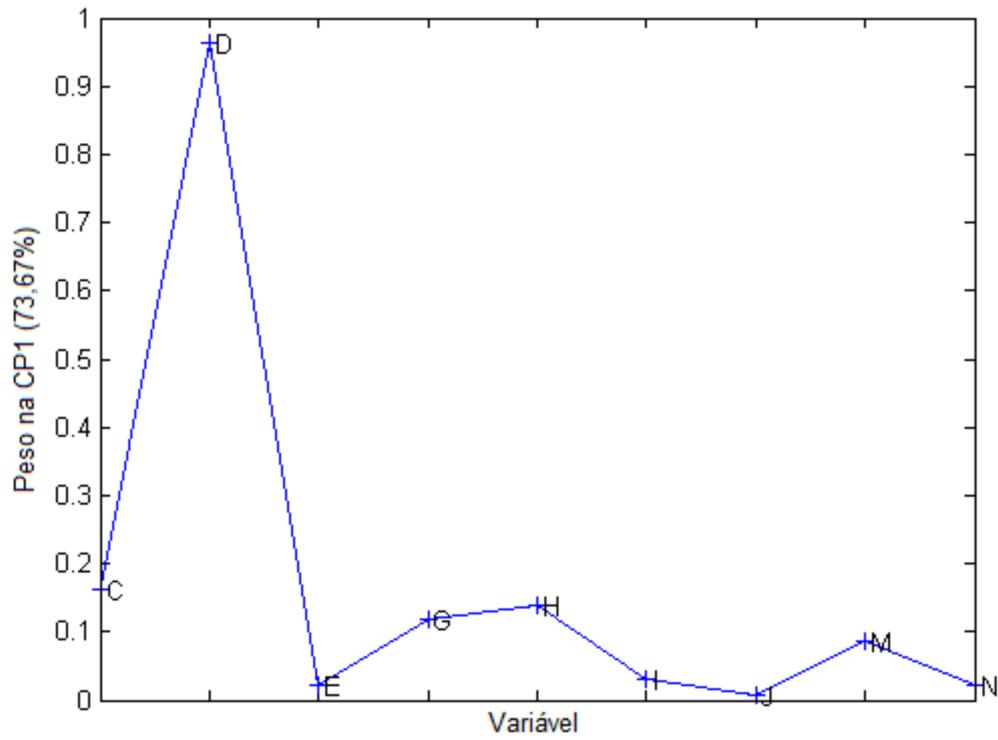
Figura 35 Gráfico das pontuações das amostras do grupo B na CP1 e CP2 considerando as nove espécies



Fonte: elaborada pelo autor.

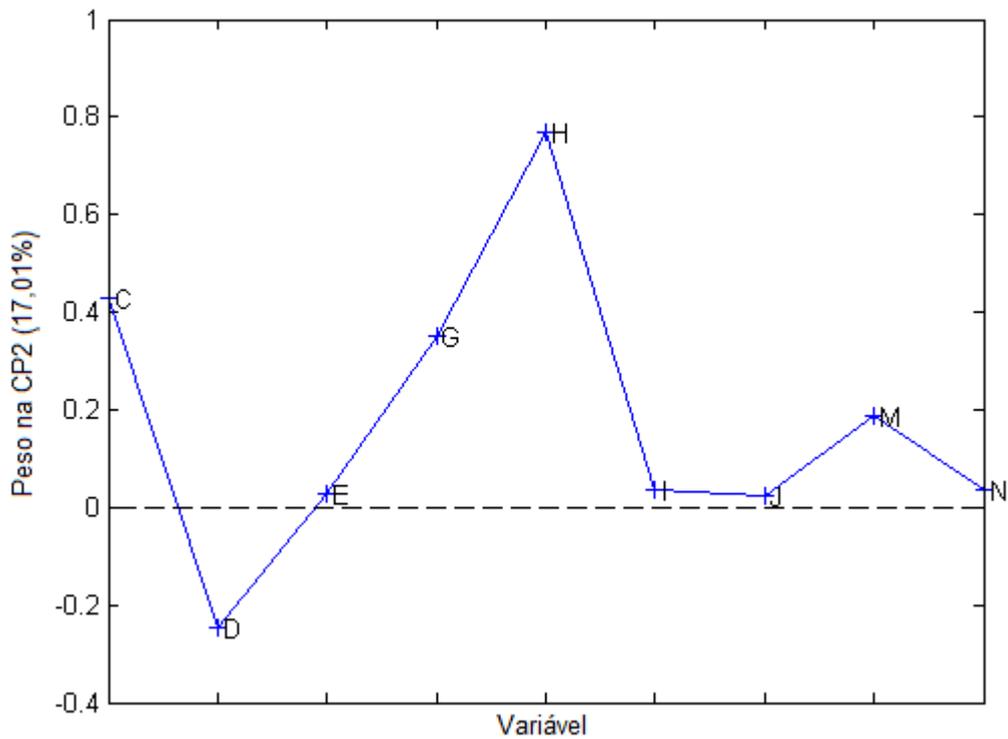
Dessa forma, com os resultados dessa seção, é possível delinear os parâmetros e pré-tratamentos sob os quais o modelo melhor se comportou. Verificou-se, inicialmente, que tanto para as métricas de distância e correlação quanto para as análises quimiométricas, o grupo de variáveis pode conter somente as espécies MDP2P, MDP2P-OH, MDP3B, *N*-formil-MDMA, *N*-acetil-MDMA, MD-benzil-MDMA (1), MDDPIA (1), MDDPIMA (1) e MDDPIMA (2). Todavia, no primeiro caso, as áreas normalizadas devem passar por um procedimento de redução de influência de picos extremamente largos – no caso, foi usada a redução à raiz quarta –, enquanto esse segundo passo deve ser evitado para a HCA e a PCA.

Figura 36 Gráfico de pesos das variáveis na CP1 no modelo do grupo B considerando nove espécies



Fonte: elaborada pelo autor.

Figura 37 Gráfico de pesos das variáveis na CP2 no modelo do grupo B considerando nove espécies



Fonte: elaborada pelo autor.

Nessas condições, foi possível perceber uma tendência de separação das amostras em dois grandes agrupamentos: um com teores elevados de MDP2P-OH e outro em que a *N*-acetil-MDMA foi mais eminente. Possíveis correlações foram observadas entre amostras com comprimidos fisicamente similares ou não, o que reforça a importância de se levar em consideração seus perfis químicos. Além disso, tendências de agrupamentos entre amostras bem próximas (por exemplo, 60, 78, 80 e 82 e também 77, 79 e 85) indicam que elas podem ter sido originadas no mesmo lote.

4.1.2.2. Estimativa da rota de síntese a partir de espécies-chave

O perfilamento de drogas de abuso com base em uma seleção pré-determinada de analitos proeminentes, embora bastante útil para mostrar tendências de agrupamentos entre amostras, pode não ser o ideal para a estimativa de suas rotas de síntese. Apesar de os teores expressivos de MDP2P-OH em algumas amostras indicarem que estas foram sintetizadas por aminação redutiva ou pela rota do tosilato – e, analogamente em outras amostras, os teores de *N*-acetil-MDMA apontarem a síntese via rotas de Leuckart –, a estimativa da origem sintética geralmente se dá pela identificação de espécies-chave de determinada rota (ou seja, espécies que somente são formadas quando uma dada rota é usada, impreterivelmente).

Existem na literatura várias publicações focadas em descobrir quais são essas espécies-chave relativas às mais variadas rotas,^{42,52,53,61} descrevendo trabalhos que normalmente envolvem a própria síntese da MDMA. Isso foge ao escopo do presente trabalho e, assim, as espécies identificadas nas amostras analisadas serão comparadas com as principais espécies-chave descritas na literatura – em especial, na revisão elaborada por Stojanovska e colaboradores (2013) – e na seção 1 deste trabalho, em que os principais subprodutos e intermediários de algumas rotas de síntese são apresentados.³⁵ Entretanto, embora os esforços de diversos pesquisadores ao longo das últimas décadas tenham rendido bons resultados, nem todas as rotas possuem espécies-chave bem definidas; há algumas espécies, inclusive, cujo caráter específico de determinada rota é conflituoso. Outros compostos, por sua vez, parecem ser específicos não de uma única rota, mas de pelo menos duas. A Tabela 8 relaciona as espécies-chave que foram identificadas nos cromatogramas das amostras do grupo B, bem como a rota (ou rotas) à qual elas estão associadas e o número de amostras em que ela foi identificada (N). Suas estruturas estão identificadas no Apêndice B.

Tabela 8 Espécies-chave usadas na estimativa da rota de síntese do grupo B

Espécie	Rota(s) associada(s)	N
Vanilina	Síntese do piperonal a partir da vanilina	6
Eugenol	Síntese do safrol a partir do eugenol	1
MDP2P-metilglicidato de metila	Pré-precursor da MDMA	1
3,4-Metilenodioxibenzilmetilcetoxima	Nitroetano	14
Isossafrol glicol, diacetil	Oxidação com perácido	7
1-Metoxi-MDP2P	Wacker ou oxidação com perácido	17
2-Cloro-MDP2P	Piperina/cloreto de rutênio(I)	13
α -metoxi-MDMA	Wacker ou aminação redutiva	2
N-metil-MDB	Aminação redutiva	4

A vanilina foi encontrada em um total de seis amostras, enquanto o eugenol foi detectado em uma – em que também se fez presente o safrol, que é o precursor clássico gerado a partir do eugenol. O 3,4-MDP2P-metilglicidato de metila, precursor usado para “mascarar” a MDP2P, também foi encontrado em uma amostra. Esses resultados mostram a relevância dos materiais de partida alternativos, dada a regulação mais intensa sobre os precursores tradicionais, sobretudo a MDP2P.

A 3,4-metilenodioxibenzilmetilcetoxima, associada à obtenção da MDP2P a partir do piperonal pelo método do nitroetano (Figura 10), foi encontrada em 14 amostras. Interessantemente, as cinco amostras de maior peso na CP2 da PCA relatada na seção anterior, enumeradas 48, 51, 53, 55 e 57 estão inclusas nesse subgrupo, o que reforça a possibilidade de estas serem amostras com origem em comum.

Apesar de o isossafrol glicol, impureza relevante especialmente nas transformações do isossafrol em piperonal (Figura 6) e MDP2P (Figura 8), não ter sido detectado em nenhuma amostra, seu derivado diacetilado (que pode ser obtido por uma reação de esterificação dupla) o foi em sete ocasiões. Entre essas amostras, estão a 60, 78, 80 e 82, que protagonizaram a principal tendência de agrupamento observada na PCA – o que novamente corrobora com a possibilidade de estas serem amostras relacionadas.

A 1-metoxi-MDP2P, segundo a literatura, pode estar associada à oxidação do isossafrol a MDP2P pelo método do perácido (Figura 8) ou pelo método de Wacker (Figura 7).^{54,56} No grupo B, ela foi observada em 17 amostras, dentre as quais apenas uma também apresentou o isossafrol glicol diacetilado – o que pode indicar certa relevância da rota de Wacker entre as amostras analisadas.

Um dos caminhos para se realizar a síntese do piperonal a partir da piperina envolve o tratamento do substrato com cloreto de rutênio(I) (Figura 21). No trabalho de Plummer e colaboradores (2016),²⁵ que procederam a síntese completa da MDMA a partir desse

produto natural, foi relatada a detecção dos análogos orto-clorados do piperonal, da MDP2P e da própria MDMA. Para os autores, o cloreto disponível no meio – ou mesmo o diclorometano, se usado enquanto solvente – pode reagir com o piperonal dando origem a seu derivado clorado, que sofre então as mesmas transformações que a molécula convencional.

Entre as amostras do grupo B, 13 apresentaram a 2-cloro-MDP2P. Dessas 13, contudo, nove apresentaram também espécies que sugerem o emprego ou do método da oxidação com perácido, ou do de Wacker – o que, a princípio, configura uma incompatibilidade, visto que a oxidação da piperina resulta no piperonal, e essas duas últimas rotas partem respectivamente do isossafrol e do safrol, que são espécies “anteriores” ao piperonal no caminho até a MDMA. Embora isso possa representar um artefato instrumental, não se pode excluir a possibilidade de derivados clorados surgirem mediante outras rotas sintéticas – como, por exemplo, a obtenção do safrol a partir do catecol (Figura 23) e do eugenol (Figura 24), que contam com o emprego de diclorometano em pelo menos uma etapa –, a despeito de Plummer e colaboradores considerarem as espécies cloradas específicas da rota que parte da piperina.²⁵

Curiosamente, a *N*-metil-MDB, espécie tida como característica da aminação redutiva, foi detectada em apenas quatro amostras. Entre essas quatro amostras, duas apresentaram também a 1-metoxi-MDP2P e a α -metoxi-MDMA – o que pode apontar para uma síntese da MDP2P pela rota de Wacker, que pode gerar essas outras duas impurezas, e da MDMA pela própria aminação redutiva.

Stojanovska e colaboradores (2013) alegam que a MDDPIMA (que é um dímero da MDMA) é um composto característico das rotas de aminação redutiva, bem como a *N*-formil-MDMA o é em relação às rotas de Leuckart.³⁵ Entretanto, essas são espécies encontradas em praticamente todas as amostras de *ecstasy* analisadas, não só no presente trabalho, mas também na literatura – não à toa, elas fazem parte do grupo de analitos com alto poder de discriminação selecionados por Weyermann e colaboradores (2008) e Milliet e colaboradores (2009).^{75,82} Além disso, na própria revisão de 2013, os autores indicam que a *N*-formil-MDMA pode ser encontrada em amostras produzidas por mais de uma rota sintética, contrapondo a colocação que fazem na mesma publicação. Com isso, considerou-se que essas espécies não são aptas para serem consideradas características de determinada rota; como consequência, não foi detectada nenhuma espécie tida como característica das rotas de Leuckart nos cromatogramas do grupo B.

4.1.3. Grupo A

4.1.3.1. Métricas de distância e correlação e análises quimiométricas

A Figura 38 mostra os histogramas referentes às amostras do grupo A. Esses gráficos foram gerados considerando as nove espécies do grupo reduzido.

Figura 38 Histogramas gerados a partir da análise das amostras do grupo A considerando nove espécies; (a) distância euclidiana; (b) cosseno quadrado modificado; e (c) Pearson modificado (continua)

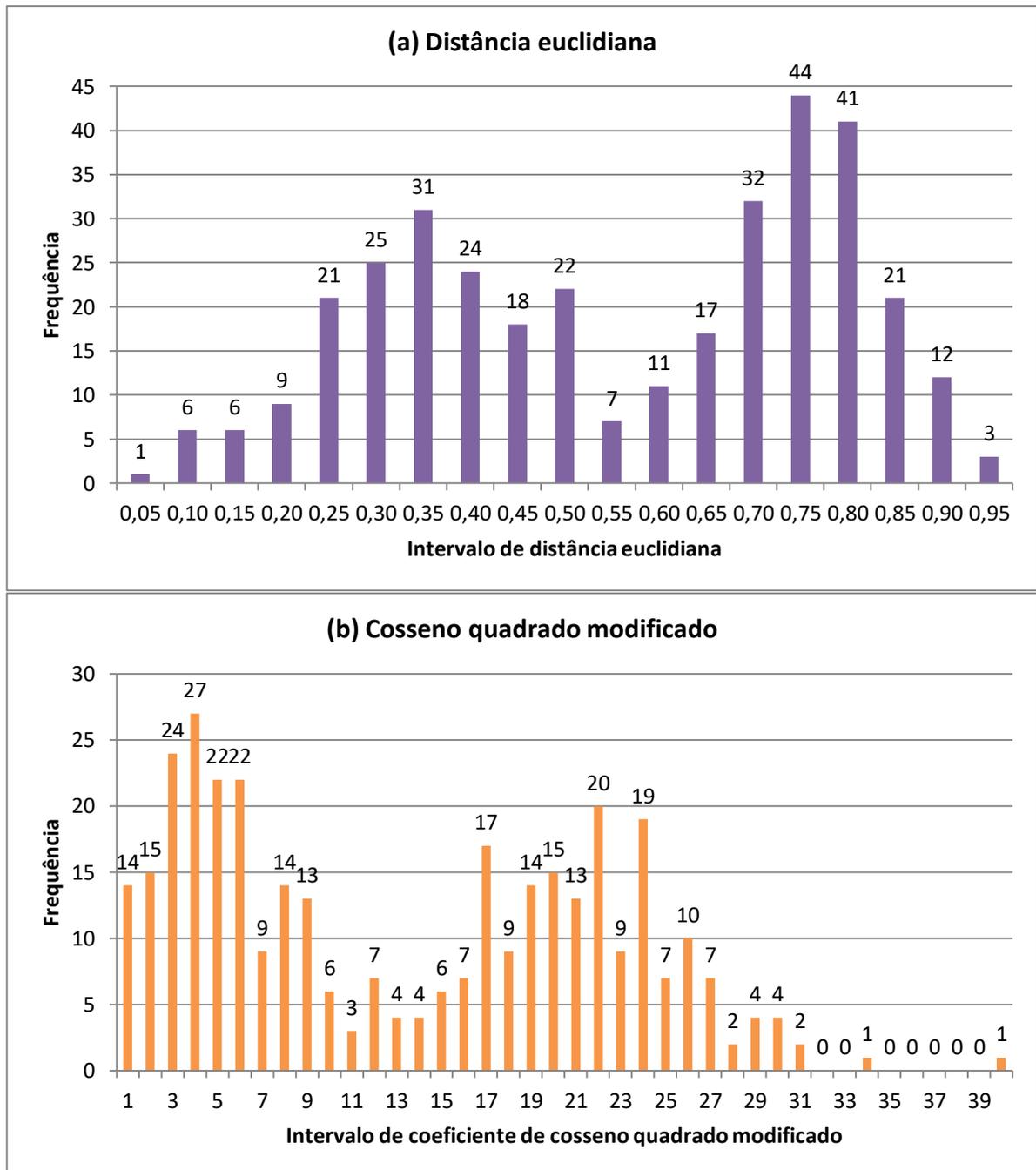
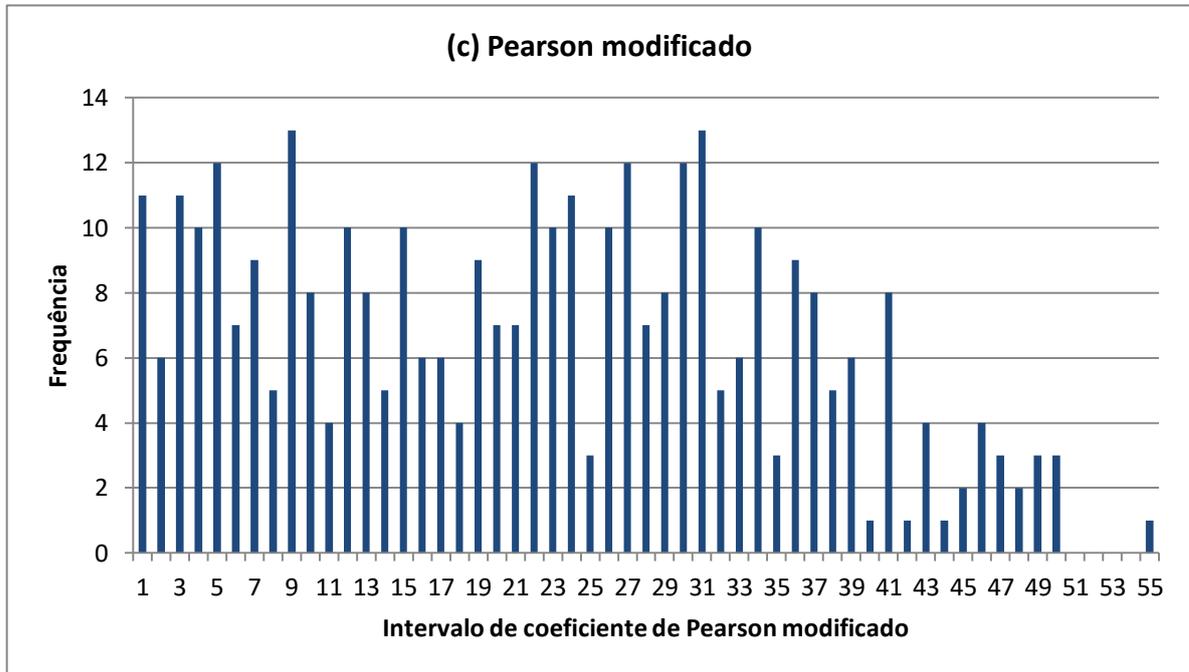


Figura 38 Histogramas gerados a partir da análise das amostras do grupo A considerando nove espécies; (a) distância euclidiana; (b) cosseno quadrado modificado; e (c) Pearson modificado (conclusão)



Fonte: elaborada pelo autor.

Pode-se avaliar que, a exemplo do que foi observado com o grupo B, a maioria das amostras do grupo A é não negativamente relacionada entre si, visto que grande parte das contagens no histograma de CPM (c) se encontrou no intervalo entre 0 e 50 – na verdade, apenas uma contagem foi superior a 50. No histograma de CQM (b), houve 14 contagens na faixa entre 0 e 1, que representam as amostras com maior correlação positiva entre si.

Entre essas contagens, destaca-se o caso das amostras 11 e 25 (“Tomorrowland” 2 e 3), cujo CQM, igual a 0,018, foi o menor entre todos do grupo A. Os comprimidos dessas amostras são visualmente idênticos, o que indica que sua produção passou por todas as etapas nos mesmos locais. Ressalvada uma leve diferença de tonalidade, o comprimido da amostra 33 (“Tomorrowland 4”) também é idêntico aos dessas duas amostras, mas os respectivos valores de CQM ($CQM_{11,33} = 4,490$; $CQM_{25,33} = 4,081$) não apontam para uma correlação tão forte dessa amostra com as demais, especialmente se comparada com a amostra 9 (“Snapchat”), que apresentou valores pequenos de CQM com as amostras 11 e 25 ($CQM_{9,11} = 0,237$; $CQM_{9,25} = 0,236$). Novamente, esses resultados alertam para a necessidade de não se considerarem somente os atributos físicos dos comprimidos para julgá-los correlacionados ou não.

Ainda entre as amostras com aparente forte correlação, ressalta-se o caso das amostras 36 e 38 (“Maserati” 1 e 2), que apresentaram o segundo menor valor de CQM no grupo A: 0,162. Trata-se de amostras com comprimidos semelhantes mas de cores diferentes – o que indica que, possivelmente, o estabelecimento responsável pela compressão fez uso de no mínimo dois corantes distintos ao processar o lote que continha essas amostras.

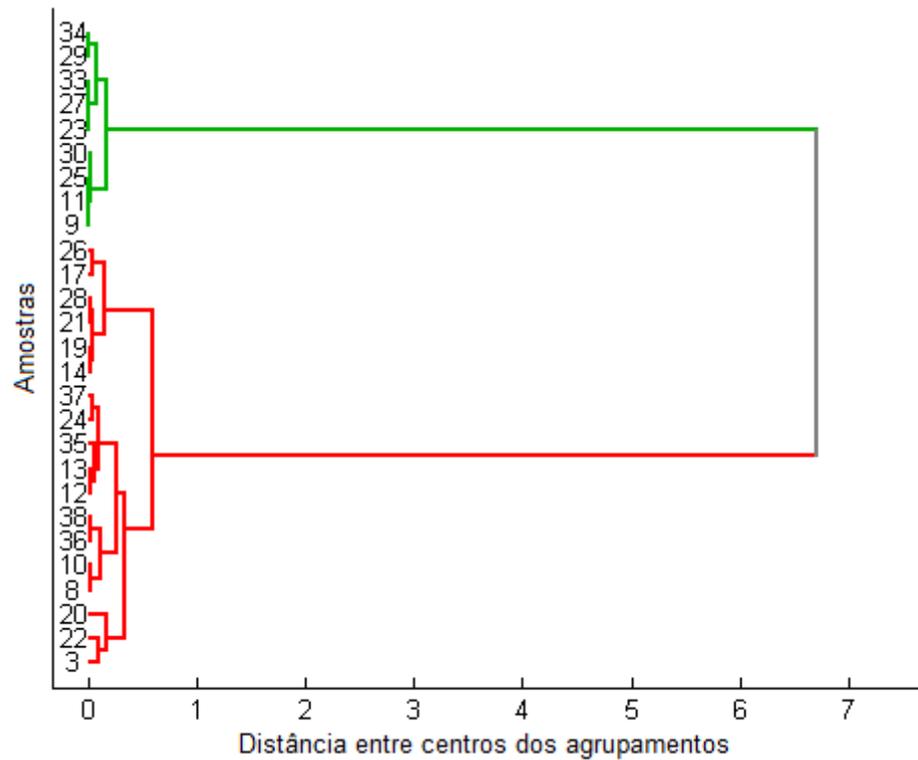
Outro caso interessante ocorreu entre as amostras 27 (“Snapchat 2”), 29 (“Twitter”) e 34 (“YouTube”). Embora seus comprimidos possuam cores, formas e estampas diferentes, os valores de CQM entre elas indicaram uma forte correlação positiva ($CQM_{27,29} = 0,389$; $CQM_{27,34} = 0,487$; $CQM_{29,34} = 0,386$). Partindo do pressuposto que essas amostras são, de fato, relacionadas, pode-se observar uma tendência por parte de seus produtores de apelar à popularidade das redes sociais às quais os comprimidos fazem referência para diferenciar seu produto dos demais no mercado. Intrigantemente, a amostra 9 (“Snapchat”), que também alude a uma rede social, não se mostrou tão próxima dessas outras três amostras ($CQM_{9,27} = 3,569$; $CQM_{9,29} = 2,840$; $CQM_{9,34} = 2,135$), mas uma eventual correlação ainda não pode ser descartada.

Por fim, é pertinente mencionar a situação das amostras 12, 23, 24 e 30 (“Red Bull” 1 a 4). Ainda que as estampas de seus respectivos comprimidos sejam similares e façam referência à mesma marca, é notório que o formato do comprimido da amostra 30 é diferente dos demais. Essa distinção acompanhou valores de CQM que indicam uma correlação fraca entre essa amostra e as demais ($CQM_{12,30} = 25,148$; $CQM_{23,30} = 8,919$; $CQM_{24,30} = 25,782$) – um resultado que sugere que moldes de estampas circulam e são empregados por diferentes estabelecimentos.

Para complementar as ponderações, foi realizada a HCA das amostras do grupo A considerando as nove espécies do grupo reduzido e com as áreas dos picos normalizadas. A Figura 39 mostra o dendrograma gerado a partir dessa análise.

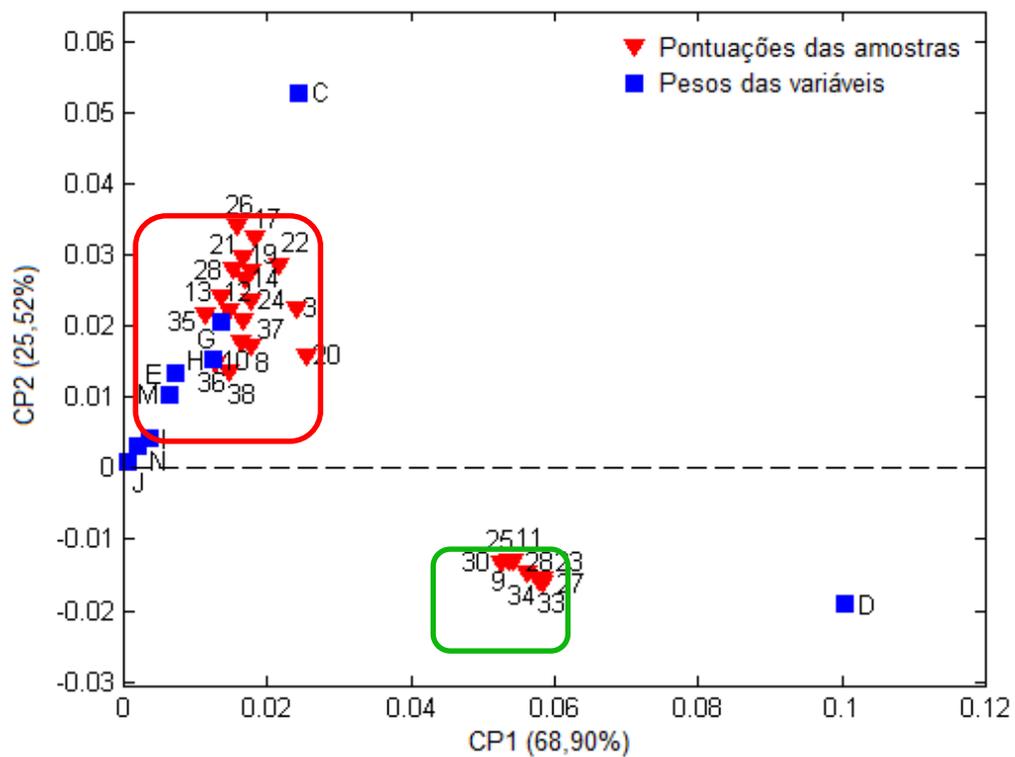
O perfil do dendrograma é notavelmente similar ao daquele obtido na análise do grupo B (que se encontra na Figura 34): formaram-se dois grandes agrupamentos de amostras, destacados novamente em verde e em vermelho. Para melhor avaliar a tendência de separação das amostras, concomitantemente às variáveis por ela responsáveis, traçou-se também o gráfico *biplo*t gerado a partir da PCA realizada com essas amostras. Tal gráfico, que considera as duas primeiras CPs (cujos percentuais de variância explicada foram de 68,90% e 25,52%, respectivamente), é mostrado na Figura 40.

Figura 39 Dendrograma gerado a partir da HCA das amostras do grupo A considerando nove espécies



Fonte: elaborada pelo autor.

Figura 40 Gráfico *biplot* da CP1 e CP2 no modelo do grupo A considerando nove espécies



Fonte: elaborada pelo autor.

Mais uma vez, o perfil da análise é muito semelhante ao observado na análise correspondente das amostras do grupo B (cujos gráficos de pontuações de e pesos estão disponíveis nas Figuras 35 a 37). Percebe-se que a maior influência na CP1 é dada pela variável D, MDP2P-OH, assim como na análise anterior; no caso da CP2, entretanto, a espécie mais influente é a C, MDP2P, e não mais a H, *N*-acetil-MDMA. Nota-se, ainda, que a tendência de divisão das amostras segue aquilo que foi averiguado na HCA, como esperado.

Dessa forma, parece ser possível afirmar que, assim como verificado no caso do grupo B, o princípio ativo de parte das amostras do grupo A foi sintetizado por uma rota em que o MDP2P-OH é relevante, tal como a aminação redutiva ou a rota do tosilato. Em contrapartida, isso não é evidente para a outra parte das amostras, que têm a MDP2P como espécie mais eminente. A discussão sobre a origem sintética das amostras do grupo A será retomada na seção seguinte.

As análises quimiométricas reforçam os resultados obtidos pelas métricas de distância e correlação; verificou-se, tanto pela HCA quanto pela PCA, a proximidade entre as amostras 36 e 38, por exemplo, que já se mostravam próximas pelas primeiras métricas. O mesmo ocorreu com os agrupamentos formados pelas amostras 9, 11 e 25 e também 27, 29 e 34. Pode-se especular que, dentro desses agrupamentos, o princípio ativo das amostras foi sintetizado não apenas pela mesma rota, mas dentro do mesmo lote.

4.1.3.2. Estimativa da rota de síntese a partir de espécies-chave

A Tabela 9 mostra a identificação das espécies-chave identificadas nos cromatogramas do grupo A. Também é informada a rota (ou rotas) de síntese associada a cada espécie, bem como o número de amostras em que cada uma foi detectada (N).

Tabela 9 Espécies-chave usadas na estimativa da rota de síntese do grupo A

Espécie	Rota(s) associada(s)	N
Vanilina	Síntese do piperonal a partir da vanilina	17
Eugenol	Síntese do safrol a partir do eugenol	1
MDP2P-metilglicidato de metila	Pré-precursor da MDMA	1
3,4-Metilenodioxibenzilmetilcetoxima	Nitroetano	8
Isossafrol glicol	Oxidação com perácido	1
1-Metoxi-MDP2P	Wacker ou oxidação com perácido	9
2-Cloro-MDP2P	Piperina/cloreto de rutênio(I)	10
<i>N</i> -metil-MDB	Aminação redutiva	4

De início, é relevante a identificação da vanilina em 17 amostras, o que representa um percentual de aproximadamente 54% das amostras do grupo A – isto é, mais da metade

das amostras desse grupo tiveram como matéria-prima essa molécula. Para efeitos de comparação, no grupo B esse índice foi de somente 12%, o que sugere que o emprego da vanilina na síntese da MDMA se intensificou no período entre 2017 (ano de apreensão das amostras do grupo B) e 2021 (ano em que a maior parte das amostras do grupo A foi apreendida). Essa descoberta corrobora com a maior regulamentação sobre os precursores tradicionais a partir do início desse século, e indica que uma importante alternativa encontrada pelos produtores ilegais foi o uso desse aldeído.²⁷ Em contrapartida, o eugenol – outro produto natural – parece não ter adquirido a mesma importância: ele foi encontrado apenas na amostra 23 (novamente em conjunto com o safrol, que é o precursor clássico da MDMA produzido a partir do eugenol). Por sua vez, o MDP2P-metilglicidato de metila se fez presente somente na amostra 26, que também apresentou a vanilina – indicando que as reações mostradas nas Figuras 22 e 18 podem ter formado o caminho sintético do princípio ativo dessa amostra. A inclusão dessa espécie, em 2019, nas listas de controle nacionais e internacionais pode ter freado sua utilização.

A 3,4-metilenodioxibenzilmetilcetoxima, usada na obtenção da MDP2P pela rota do nitroetano (Figura 10), foi encontrada em 8 amostras, entre as quais estão as amostras 9, 11 e 25 – que, segundo as métricas de correlação e as análises quimiométricas, são provavelmente relacionadas. Ademais, nessas três amostras não foi verificada a presença da vanilina, sugerindo que o piperonal usado na condensação com o nitroetano foi obtido de maneira diversa.

Ao contrário do que se observou no grupo B, o derivado diacetilado do isossafrol glicol não foi detectado no grupo A. Entretanto, o próprio isossafrol glicol foi detectado na amostra 14, sugerindo a oxidação do isossafrol a piperonal (Figura 6) ou a MDP2P (Figura 8). No caso específico dessa amostra, foram detectados tanto o safrol quanto a vanilina, o que pode sugerir que dois lotes distintos de piperonal foram usados – um sintetizado a partir do safrol e outro a partir da vanilina.

A 1-metoxi-MDP2P esteve presente em 9 amostras do grupo A. As amostras 12, 23, 24 e 30 (“Red Bull” 1 a 4) estão inclusas nesse subgrupo, e é pertinente analisar com maior atenção seu caso. Isso porque, pelas métricas de distância e correlação, essas amostras não estão muito próximas entre si – a correlação mais forte se deu entre as amostras 12 e 24, cujo CQM foi igual a 3,688. Mas são justamente essas duas amostras que, dentre as quatro com a estampa “Red Bull”, apresentam um precursor em comum – no caso, a vanilina. A amostra 23, conforme já relatado, é a única de todo o grupo A a ter apresentado simultaneamente o eugenol e o safrol; este último composto ocorreu também na amostra 30, mas sem o eugenol, indicando uma origem diferente. Assim, pode-se afirmar que, dentre

essas quatro amostras, as duas que possuem origem sintética mais próxima são mesmo a 12 e a 24 – reforçando o potencial do perfilamento em apontar relações fortes e fracas entre amostras, independentemente das similaridades ou diferenças de seus atributos físicos.

A 2-cloro-MDP2P foi detectada em 10 amostras, entre as quais estão as amostras 27, 29 e 34; este é mais um indício de que essas três amostras possuem, de fato, uma origem em comum. De acordo com Plummer e colaboradores (2016), os derivados orto-clorados de precursores como o piperonal e a MDP2P podem surgir no meio reacional na síntese do piperonal a partir da piperina (Figura 21), e o mais provável é que esse tenha sido, de fato, o caminho usado na síntese dessas três amostras – dado que nenhuma outra espécie-chave foi detectada em seus cromatogramas.

A *N*-metil-MDB, considerada espécie-chave das reações de aminação redutiva, foi encontrada em 4 amostras: 14 (“Trump”), 20 (sem descrição), 21 (sem descrição) e 28 (“Heineken 3”). Essas quatro amostras se encontram no mesmo agrupamento da HCA (em vermelho) e possuem distâncias intermediárias – o maior valor de CQM entre elas ocorreu entre a 20 e a 28, sendo igual a 6,803. Entretanto, por ser a aminação redutiva uma rota de síntese muito comum, é arriscado afirmar que essas amostras compartilham a mesma origem; é mais seguro dizer, apenas, que a similaridade entre elas reside no fato de seu princípio ativo ter sido sintetizado pela mesma rota.

4.1.4. Outras discussões relevantes

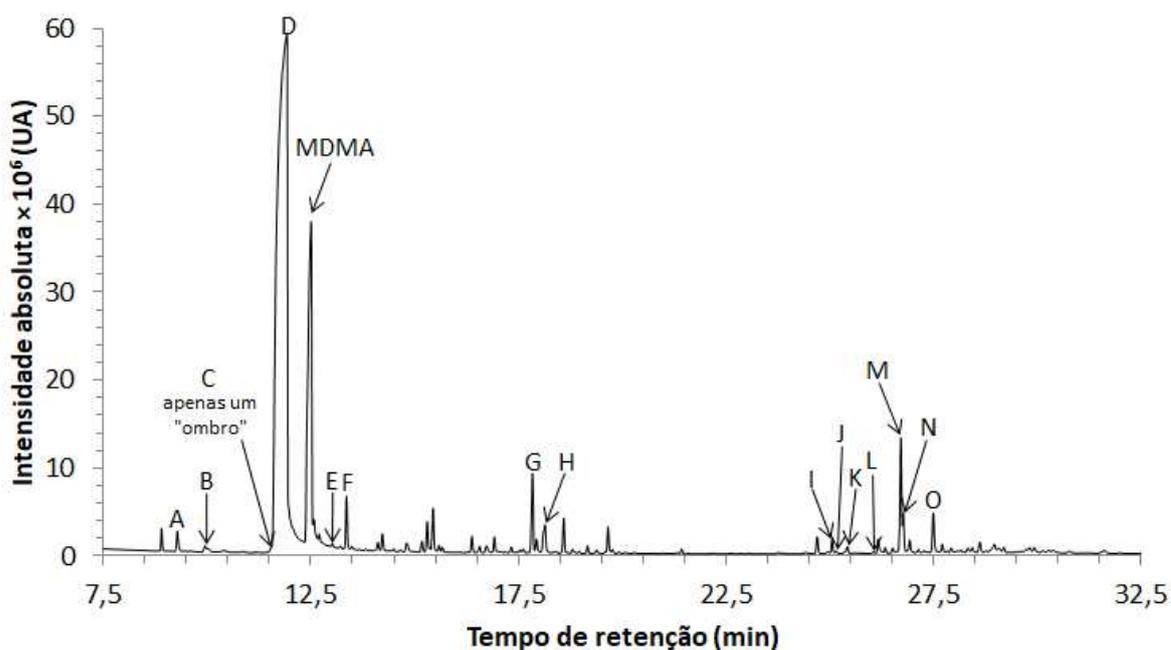
Conforme anteriormente discutido, algumas amostras apresentaram pontuação elevada na CP1, tanto no modelo do grupo A quanto do grupo B. Essa CP está associada, em ambos os casos, à área do pico referente ao MDP2P-OH, um álcool que pode ser gerado a partir da redução da MDP2P, como mostrado na Figura 13). Ainda que seja natural que algumas amostras apresentem maiores teores de determinado contaminante, o caso do MDP2P-OH chama a atenção devido à recorrência e à magnitude dos valores.

No cromatograma da amostra 60 (mostrado na Figura 41), por exemplo, a área do pico relativo ao MDP2P-OH foi de 1.008.480.853, o que equivale a quase 59% de toda a área do cromatograma, enquanto a área da própria MDMA foi de 236.491.705, representando menos de 14% da área total. Situação semelhante ocorreu com nove amostras do grupo A (amostras 9, 11, 23, 25, 27, 29, 30, 33 e 34) e outras quinze do grupo B (amostras 42, 59, 60, 61, 62, 65, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 85 e 87).

Na extensão do conhecimento do autor, em análises publicadas de perfilamento de amostras apreendidas de *ecstasy* por GC/MS, essas ocorrências são inéditas; foram

analisados os cromatogramas mostrados pelas referências 36, 59, 60, 75, 96, 97, 100, 102 e 105 e, por mais que alguns apresentem picos bastante intensos referentes ao álcool, nenhum dos casos foi tão proeminente quanto os destacados no presente trabalho.

Figura 41 Cromatograma obtido em GC/MS no modo varredura da amostra 60 (“Infinito”) preparada pelo método harmonizado europeu



Fonte: elaborada pelo autor.

Essas situações evidenciam um problema conhecido da manufatura de drogas ilícitas: a falta de controle sobre os métodos e as reações empregadas e a inobservância de protocolos de limpeza e purificação das amostras. O MDP2P-OH possui relevância sobretudo nas rotas de aminação redutiva (Figura 11) e do tosilato (Figura 17), nas quais é produzido por meio da redução – acidental, no primeiro caso, e proposital, no segundo – da MDP2P.^{60,62} Teores tão acentuados desse álcool no comprimido final demonstram o descaso dos produtores ilegais com a elaboração de seus produtos, podendo as amostras em questão terem o MDP2P-OH, e não mais a própria MDMA, considerado como seu princípio ativo. Essa afirmação é preocupante também no sentido de que os efeitos do MDP2P-OH sobre o organismo são pouco ou nada estudados, e, dessa forma, é bem possível que os usuários desse tipo de amostra estejam se colocando em um risco ainda maior do que se imagina.

Outro aspecto relevante da discussão acerca dos teores de MDP2P-OH é que tanto o grupo A quanto o grupo B possuem amostras atípicas nesse sentido. Isso demonstra que as más práticas de purificação, detectáveis em amostras apreendidas em 2017,

permaneceram até 2021 – e provavelmente perduram até os dias atuais. Conforme demonstrado neste trabalho, essas informações podem ser usadas em favor das forças de inteligência policiais para combater a produção ilegal; basta referir-se aos dendrogramas das Figuras 34 e 39 para notar que todas as amostras com teores atípicos de MDP2P-OH foram agrupadas conjuntamente – no caso, nos agrupamentos destacados em verde –, ressaltando a similaridade entre elas e levantando a possibilidade de sua origem ser a mesma.

4.2. Otimização das condições da microextração em fase sólida por imersão direta

Os cromatogramas referentes às análises das replicatas da amostra 70 pelas fibras com diferentes revestimentos estão disponíveis no Apêndice C. É possível perceber que o revestimento de poliacrilato (PA) foi o menos eficiente na extração da MDP2P, dadas as baixas intensidades do pico dessa cetona nas três replicatas. A intensidade desse pico nas três replicatas quando a extração foi feita por fibras de DVB-PDMS e CAR-DVB-PDMS foi similar; contudo, a reprodutibilidade das áreas quando foi usada a fibra revestida com DVB-PDMS foi maior. De posse desses resultados, e sabendo que o DVB-PDMS é o revestimento usado em diversas publicações que tratam de análises semelhantes,^{34,96,97,100} foi essa a fibra selecionada para prosseguimento das análises. O bom desempenho desse revestimento era esperado graças a sua polaridade mediana, tornando-o eficiente na interação com compostos de polaridade alta e baixa.

A Tabela 10 relaciona cada ensaio da triagem multivariada à sua respectiva resposta, que é a soma das áreas das quinze espécies monitoradas – extraídas dos cromatogramas disponíveis no Apêndice C. Adicionalmente, a tabela mostra as áreas relativas dos picos das espécies MDP2P e *N*-acetil-MDMA – as únicas detectadas em todos os 11 ensaios –, e apresenta também a média e o desvio padrão relativo (DPR) dessas respostas considerando os ensaios do ponto central (9 a 11).

Tabela 10 Respostas dos ensaios da triagem multivariada (continua)

Ensaio	N*	Área relativa (%)**		
		Soma	MDP2P	<i>N</i> -acetil-MDMA
1	5	66,4	78,3	4,4
2	5	60,5	66,4	7,5
3	4	7,1	7,9	2,9
4	4	18,4	16,2	22,7
5	4	8,0	8,0	8,2
6	7	53,2	32,0	100
7	6	66,1	69,2	3,4

Tabela 10 Respostas dos ensaios da triagem multivariada (conclusão)

Ensaio	N*	Área relativa (%)***		
		Soma	MDP2P	N-acetil-MDMA
8	9	100	100	11,9
9	4	32,9	16,7	37,5
10	5	22,6	16,0	28,7
11	3	24,5	15,5	38,0
Média***		26,6	16,0	34,7
DPR (%)***		20,5	3,6	15,0

*Número de espécies identificadas entre as quinze monitoradas.

**Soma das áreas das quinze espécies, ou área da respectiva espécie, relativa à resposta máxima entre os ensaios.

***Calculados considerando os ensaios do ponto central.

A Tabela 11 apresenta os contrastes calculados para cada um dos sete fatores estudados. Os efeitos de ordem igual a 2 e superiores foram desconsiderados, de modo que os contrastes foram considerados como decorrentes unicamente dos respectivos efeitos principais associados a cada um deles.

Tabela 11 Contrastes dos fatores da triagem multivariada

Fator	Contraste (%)		
	Soma	MDP2P	N-acetil-MDMA
[1] Massa de amostra	21,1	12,8	30,8
[2] Temperatura de extração	0,9	2,1	-19,8
[3] Tempo de extração	18,7	10,1	21,5
[4] Tempo de dessorção	1,5	6,7	-16,6
[5] Temperatura de dessorção	18,4	14,6	19,3
[6] pH	51,6	62,4	-26,6
[7] Modificador	-7,1	-3,3	-25,0

Antes de se tomar qualquer decisão em relação aos fatores, deve-se avaliar a relevância de cada variável dentro das condições estudadas. Para isso, foi traçado o diagrama de Pareto para cada uma das respostas monitoradas (soma das áreas, área de MDP2P e área de N-acetil-MDMA). Esses diagramas, apresentados no Apêndice D, sugerem que, no caso da soma das áreas, apenas o fator pH é estatisticamente significativo, enquanto nenhum fator foi relevante no caso da área de N-acetil-MDMA. Quando se trata da área de MDP2P, no entanto, quatro variáveis mostraram-se importantes: pH, temperatura de dessorção, massa de amostra e tempo de extração.

Ao contrário do que se desejava, dentro do planejamento realizado, não foi possível aumentar a recuperação das impurezas e concomitantemente reduzir a extração do princípio ativo; em todos os ensaios, quanto maior a área do pico relativo à MDP2P, maior também foi a área do pico de MDMA. Esperava-se que as mudanças no pH entre os ensaios pudessem melhorar a extração nesse sentido: van Deursen e colaboradores (2006), no

contexto de extrações líquido-líquido, determinaram que, em pH 7, a interferência do pico de MDMA é mínima, enquanto a extração das outras espécies é satisfatória.¹⁰²

Nos experimentos realizados, a elevação do pH do nível inferior para o superior acarretou em uma tendência de se detectar, em média, 1,5 espécie a mais. Isso é razoável, dado que a grande maioria das espécies presentes, por possuírem um grupo funcional amina ou amida, são de caráter básico – e, portanto, em meios mais alcalinos, elas tendem a permanecer na forma não protonada, o que favorece sua interação com a fibra. Essa tendência acompanha uma elevação de 51,6% na soma das áreas das espécies monitoradas quando o pH aumenta, o que corrobora com essa tese. Entretanto, não se pode ignorar que a tendência de aumento da soma das áreas se dá principalmente devido ao aumento da área relativa à MDP2P – que, na passagem do nível inferior ao superior, tem sua área elevada em 62,4%. Esse último resultado é, de certa forma, inesperado, visto que essa cetona é uma das poucas espécies no meio que não apresenta caráter básico.

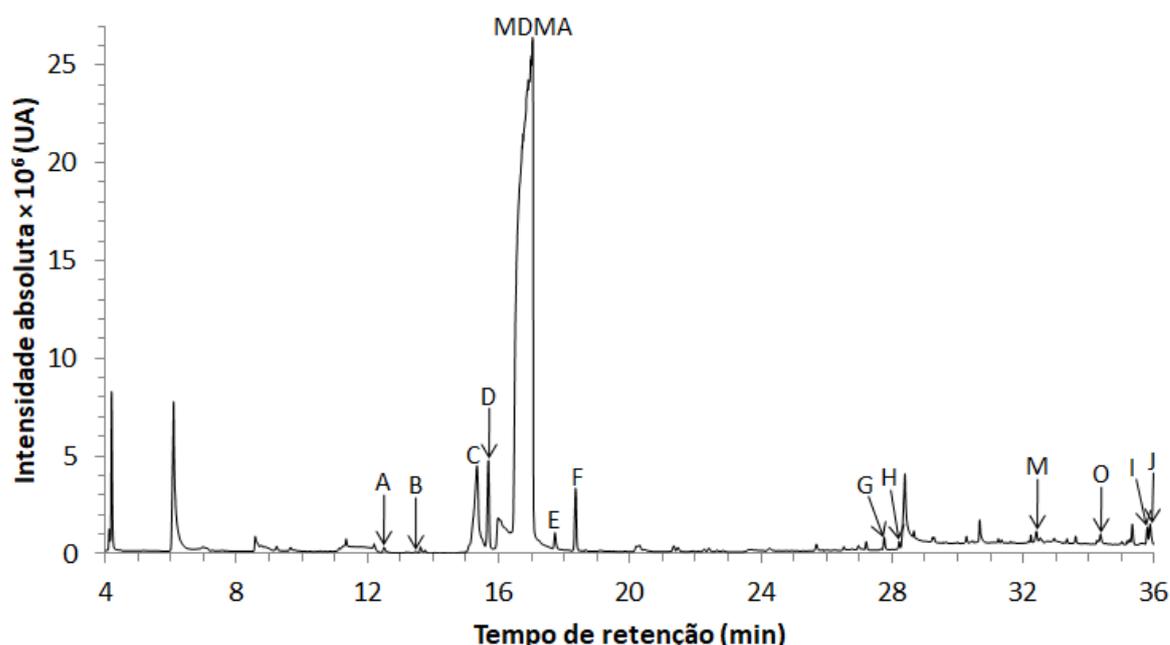
De qualquer maneira, a intensificação do pico relativo à MDMA devida ao aumento do pH não influenciou negativamente na análise, visto que, nas condições da corrida cromatográfica, ela não co-eluiu com nenhuma das quinze espécies monitoradas. Assim, de modo a favorecer a extração dos outros componentes pela fibra, decidiu-se realizar as análises seguintes no nível superior do pH, bem como dos outros três fatores estatisticamente significativos na recuperação de MDP2P (temperatura de dessorção, massa de amostra e tempo de extração). Optou-se por manter os demais fatores – temperatura de extração, tempo de dessorção e modificador – no nível central.

Finalmente, analisando os cromatogramas do Apêndice C, é possível notar que os picos relativos às espécies monitoradas, salvo a MDP2P e, em alguns casos, a *N*-formil-MDMA e a *N*-acetil-MDMA, apresentaram intensidades muito baixas em comparação à linha de base, sendo praticamente imperceptíveis; de fato, a identificação das espécies e integração dos picos só foi possível com o auxílio do *software* AMDIS, que promove a deconvolução dos espectros de massa. É relevante mencionar, ainda, que a exemplo do verificado por Bonadio e colaboradores (2008 e 2009),^{96,97} as espécies que eluem após a *N*-acetil-MDMA não foram detectadas – muito provavelmente porque o tempo total da corrida cromatográfica não foi suficiente para que esses compostos fossem dessorvidos da fibra e chegassem ao detector após atravessar a coluna. Contudo, aumentar o tempo de corrida comprometeria a frequência analítica do método.

4.3. Perfilamento das amostras do grupo A preparadas por microextração em fase sólida por imersão direta

A Figura 42 mostra um cromatograma típico obtido de uma amostra de *ecstasy* preparada por DI-SPME. Estão em destaque as identificações dos principais picos.

Figura 42 Cromatograma obtido em GC/MS no modo varredura da amostra 9 (“Snapchat”) preparada por DI-SPME



Fonte: elaborada pelo autor.

É possível perceber a presença de picos referentes às espécies que eluem após a *N*-acetil-MDMA, algo que não ocorreu na etapa de otimização das condições de extração (descrita na seção anterior). A provável razão para essa melhoria na detecção dos compostos monitorados é a interação positiva dos fatores que foram otimizados, favorecendo tanto a extração quanto a dessorção dessas espécies.

Em relação ao cromatograma mostrado na Figura 26, obtido a partir de uma amostra preparada e analisada segundo o método harmonizado europeu, algumas diferenças podem ser notadas. A primeira é a inversão da ordem de eluição de alguns compostos na porção final do cromatograma: a espécie M, MDDPIMA (1), é a primeira a eluir após a espécie H (*N*-acetil-MDMA), em aproximadamente 32,42 minutos. Após ela, nota-se o pico da espécie O, MD-benzoil-MDMA, que elui em torno de 34,38 minutos. Seguem, então, os picos das espécies I, MD-benzil-MDMA (1), aos 35,78 minutos de corrida, e J, MDDPIA (1), após 35,92 minutos. Essas inversões são provavelmente causadas por uma interação mais fraca

das espécies M e O com o revestimento de DVB-PDMS da fibra em comparação com as espécies I e J – e, assim, menos tempo é necessário para fazer as duas primeiras serem totalmente dessorvidas, o que diminui comparativamente seus tempos de retenção.

A maior diferença percebida no cromatograma da Figura 42 é, contudo, a intensidade relativa dos picos das espécies monitoradas, que foi, em geral, abaixo do esperado. Embora a interação entre os fatores otimizados tenha aumentado o número de espécies detectadas, ela não foi suficiente para que esses compostos se concentrassem satisfatoriamente na fibra, alcançando intensidades de picos razoáveis no cromatograma – em comparação com o pico referente à MDMA, que é o mais intenso. Algumas possibilidades para explicar esse acontecimento podem ser levantadas, mas a principal é que os compostos presentes nos comprimidos, de maneira geral, não se dissolveram bem no meio altamente polar constituído pela solução tampão em água – e nem mesmo a adição de modificadores, como descrito na seção 4.2, aumentou essa dissolução. A interação das espécies com o revestimento de DVB-PDMS da fibra pode ser questionada, mas é improvável que seja a causa desse fenômeno, visto que outros autores alcançaram picos com boas intensidades relativas em análises por HS-SPME.^{96,97,100}

Outra importante diferença é que os isômeros dessas espécies, identificados pelas siglas K, L e N, não foram identificados nos cromatogramas das amostras preparadas por DI-SPME. Além da extração com a fibra, pode ter influenciado nesse aspecto a maior inclinação da rampa de aquecimento no caso das injeções de amostras preparadas por DI-SPME; com uma taxa de aquecimento mais rápida, a tendência de separação dos isômeros pode ter sido prejudicada. Outro fator passível de afetar a detecção desses compostos é a redução da taxa S/N nessas últimas análises (causada pela menor intensidade média dos picos), em comparação com as primeiras.

A Tabela 12 apresenta o DTR das espécies monitoradas nas condições de análise com extração por DI-SPME. Para esse cálculo, foram considerados os cromatogramas de todas as amostras do grupo A – inclusive aquelas cujo princípio ativo é a MDA –, salvo a amostra 32. Novamente, o desvio de todos os compostos foi virtualmente nulo.

Tabela 12 DTR das espécies monitoradas no preparo por DI-SPME (continua)

Espécie	N*	TR médio (min)	DTR (%)
A Piperonal	37	12,48	0,14
B Álcool piperonílico	8	13,42	0,26
C MDP2P	30	15,30	0,28
D MDP2P-OH	15	15,64	0,25
E MDP3B	32	17,69	0,14

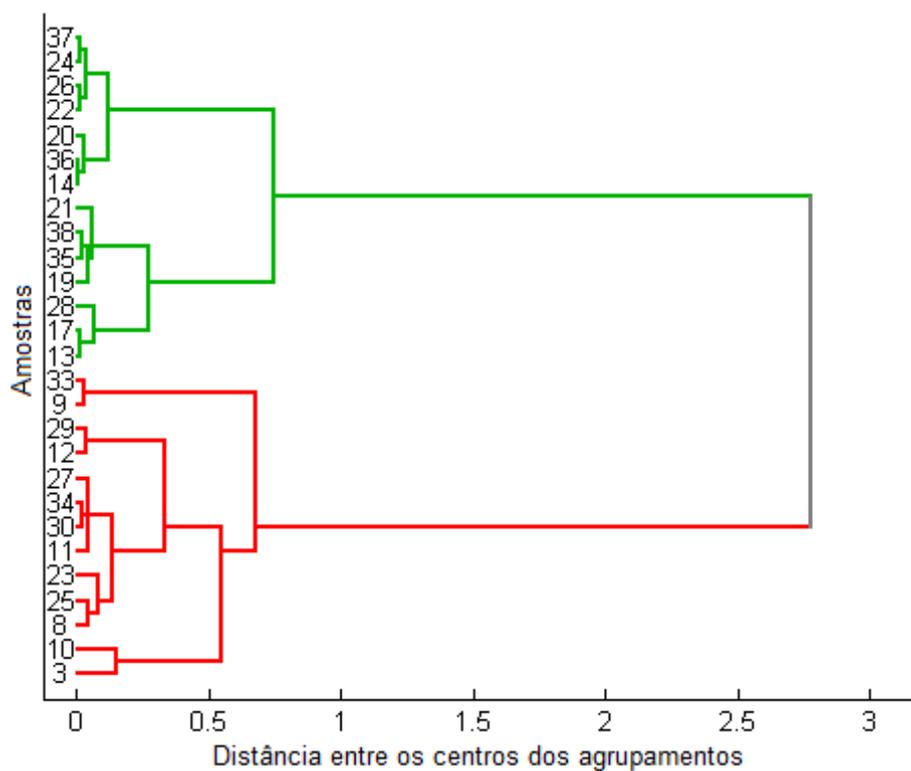
Tabela 12 DTR das espécies monitoradas no preparo por DI-SPME (conclusão)

Espécie	N*	TR médio (min)	DTR (%)
F MDDMA	33	18,32	0,09
G <i>N</i> -formil-MDMA	12	27,72	0,43
H <i>N</i> -acetil-MDMA	22	28,22	0,02
M MDDPIMA (1)	20	32,42	0,14
O MD-benzoil-MDMA	3	34,38	0,02
I MD-benzil-MDMA (1)	33	35,78	0,02
J MDDPIA (1)	22	35,92	0,02

*Número de amostras em que a espécie foi identificada, entre as 37 consideradas.

A Figura 43 mostra o dendrograma relativo à HCA das amostras do grupo A, quando preparadas por DI-SPME. Esse gráfico leva em consideração apenas as oito espécies em destaque na Tabela 12 – C, D, E, G, H, M, I e J –, e suas áreas foram somente normalizadas.

Figura 43 Dendrograma gerado a partir da HCA das amostras do grupo A preparadas por DI-SPME considerando oito espécies



Fonte: elaborada pelo autor.

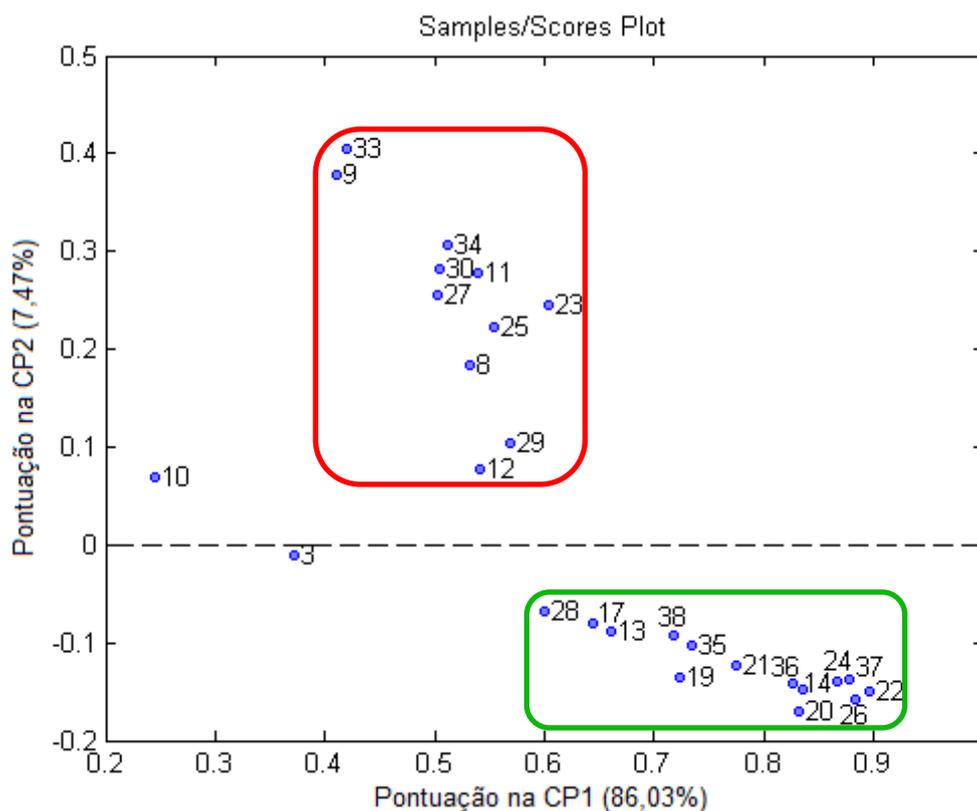
Os dois grandes agrupamentos de amostras observados no dendrograma da Figura 39 permanecem evidentes nessa segunda figura, mas a distância entre os dois agrupamentos finais é comparativamente menor, o que indica que o novo modelo teve mais dificuldades em diferenciar as amostras do que o modelo considerando o procedimento

harmonizado europeu. Isso é condizente com as menores áreas dos picos averiguadas nos cromatogramas das amostras preparadas por DI-SPME, sobretudo em relação à MDP2P e ao MDP2P-OH, conforme previamente discutido. Ainda assim, os agrupamentos existentes na Figura 39 guardam boa correspondência com os da Figura 43 – salvo pelas amostras 3, 8, 10 e 12, que estão em agrupamentos “trocados”, todas as amostras mantiveram-se no mesmo agrupamento.

Para melhor entender as tendências de agrupamento das amostras, realizou-se a PCA com esse novo conjunto de dados, cujo resultado gráfico está disposto na Figura 44.

Analisando o diagrama de pontuações nas duas primeiras componentes principais, que explicam, respectivamente, 86,03% e 7,47% da variância do modelo, é possível perceber que as amostras 3 e 10 não se encaixaram bem em nenhum dos agrupamentos de amostras; a explicação para isso é que se trata de amostras com elevado teor de MDA – espécie que tem tempo de retenção próximo tanto da MDP2P quanto do MDP2P-OH. Ressalvadas esses dois casos, apenas as amostras 8 e 12 foram colocadas no grupo distinto em relação ao primeiro modelo.

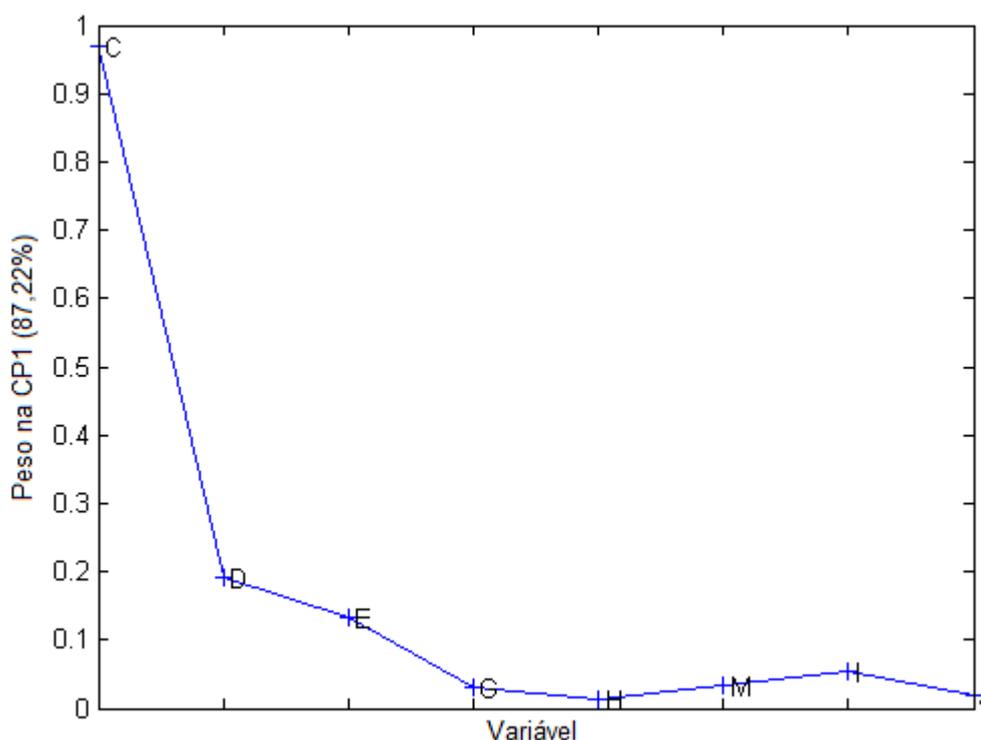
Figura 44 Gráfico das pontuações na CP1 e CP2 considerando oito espécies das amostras do grupo A preparadas por DI-SPME



Fonte: elaborada pelo autor.

Outro aspecto interessante que surge da comparação entre as Figuras 40 e 44 é que as amostras com alta pontuação na CP1 do primeiro gráfico são aquelas com baixa pontuação na CP1 do segundo gráfico, e vice-versa. Para melhor entender esse fenômeno, é necessário analisar os gráficos de pesos das variáveis em cada uma das componentes, disponíveis nas Figuras 45 e 46, respectivamente.

Figura 45 Gráfico de pesos das variáveis na CP1 no modelo do grupo A com preparo por DI-SPME



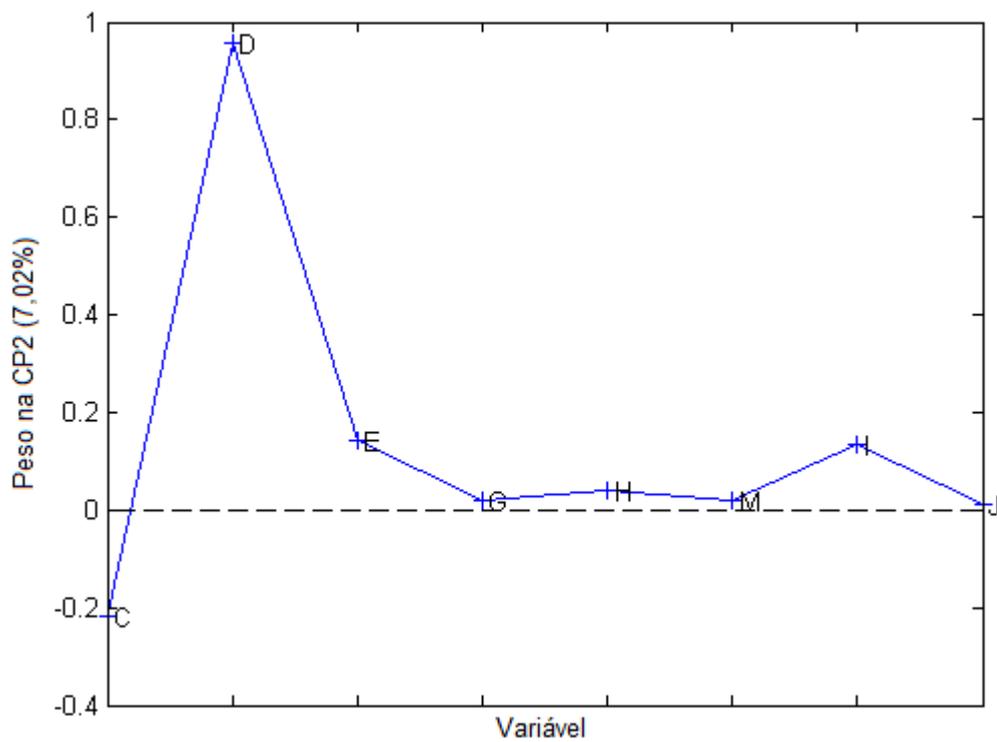
Fonte: elaborada pelo autor.

Nota-se uma inversão na tendência que tem sido observada ao longo de todo o trabalho, tanto nas análises relativas ao grupo A quanto ao grupo B. Em todas as análises até então, é o MDP2P-OH (espécie D) que possui maior influência na CP1 e a MDP2P (espécie C) na CP2, mas nas Figuras 45 e 46 verifica-se o oposto: a cetona apresenta grande destaque na CP1 e o álcool domina a CP2. Essa inversão provavelmente se deve ao fato de que a extração por DI-SPME não permitiu que teores atipicamente elevados do álcool fossem registrados – conforme discutido na seção 4.1.4, em relação ao preparo pelo método harmonizado europeu. Sem amostras com esses teores imensos de MDP2P-OH, a relevância do álcool no modelo foi reduzida, e a principal responsável por explicar a variância entre as amostras tornou-se a MDP2P.

Dessa situação, resulta uma tendência de separação menos clara das amostras na CP1 – afinal, a MDP2P, justamente por ser incrivelmente relevante na síntese da MDMA, é

encontrada em teores razoáveis em quase todas as amostras –, e é na CP2 que uma melhor tendência de agrupamento é observada. Embora essa situação fuja do ideal – visto que a CP2 representa apenas 7,47% da variância explicada do modelo – e isso deixe o modelo susceptível a falhas no agrupamento, ainda é possível verificar uma separação satisfatória tomando como base o que foi registrado nas análises relativas às amostras quando preparadas pelo método harmonizado europeu (Figura 40).

Figura 46 Gráfico de pesos das variáveis na CP2 no modelo do grupo A com preparo por DI-SPME



Fonte: elaborada pelo autor.

5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS

Procedeu-se, ao longo de todo o trabalho, ao perfilamento químico de 89 amostras apreendidas de *ecstasy*, divididas em dois grandes grupos, com dois métodos de preparo de amostra – um convencional e outro alternativo – e diferentes técnicas para análise dos dados, incluindo a seleção de diferentes variáveis e de pré-tratamentos. Avaliar a viabilidade desse tipo de análise é fundamental para que o perfilamento se solidifique como uma análise frequente – e, por que não, de rotina – no contexto dos laboratórios forenses nacionais.

Considerando o preparo de amostras pelo método harmonizado, foram notadas diversas semelhanças entre amostras apenas pela aplicação de fórmulas matemáticas às áreas de nove picos cromatográficos – semelhanças que passaram e passam despercebidas quando o único propósito da análise é qualificar ou quantificar o princípio ativo.

Obviamente, a análise de rotina para detecção do princípio ativo é extremamente importante, sobretudo no aspecto objetivo – à luz da legislação vigente, essa é uma análise necessária para descobrir se um crime foi ou não cometido. No entanto, é possível extrair um enorme contingente de informação (que vai muito além da presença ou ausência do princípio ativo) da mesma amostra apreendida, usando estritamente a mesma técnica analítica, como foi demonstrado no presente trabalho; um ótimo exemplo é o teor anormal de MDP2P-OH encontrado em algumas das amostras analisadas. Essas informações adicionais podem ser valiosas em um combate estratégico e melhor direcionado ao tráfico de drogas.

É bem verdade que a corrida cromatográfica, no perfilamento, é consideravelmente mais longa do que nas análises de rotina, o que acarreta uma baixa frequência analítica. Uma solução razoável para esse problema passa pelo uso de um injetor automático, capaz de introduzir as amostras mesmo durante a noite e finais de semana – estratégia que foi adotada nesse trabalho.

Com isso, a etapa mais lenta do procedimento fica sendo, mesmo, o preparo das amostras, que envolve ainda o uso de uma substância perigosa – o tolueno. A DI-SPME surge como solução nesse contexto, visto que reduz significativamente o preparo das amostras: basta adicionar ao *vial* uma pequena massa do comprimido macerado e a solução tampão, e então encaminhá-lo para o banho ultrassônico por apenas 10 minutos. Os resultados obtidos com a DI-SPME no presente trabalho mostraram-se, de fato, menos

eficientes do que aqueles obtidos com o método harmonizado europeu – mas é preciso ressaltar que esta foi somente a primeira tentativa de uso da técnica com imersão direta no perfilamento de *ecstasy*.

Dessa maneira, pode-se considerar como viável a realização desse tipo de análise pelo laboratório responsável, tendo em mente que, para isso, será necessária a capacitação de um ou mais profissionais para atender à demanda de análises, bem como para uma interpretação coerente e abrangente dos resultados.

No contexto da DI-SPME, foram determinadas as condições ótimas de extração dentro dos limites estudados. No futuro, porém, poderá ser realizado uma otimização mais abrangente – como, por exemplo, em um planejamento do tipo Doehlert, Box-Behnken ou composto central – contendo ainda mais variáveis capazes de interferir na eficiência de extração – para determinar valores ótimos além das condições estudadas.

Outra perspectiva futura interessante é o uso de técnicas analíticas mais modernas, que podem vir a ser adotadas por laboratórios de polícia científica pelo mundo. É o caso, por exemplo, da cromatografia gasosa bidimensional abrangente, uma técnica muito mais sensível e robusta do que a GC unidimensional, e pela qual já há relatos na literatura do perfilamento de amostras de *ecstasy*.^{34,63,74,78} Essa técnica, somada a uma biblioteca de espectros de massa profunda, pode detectar substâncias que revelem novas tendências na síntese ilegal de MDMA e de outras drogas, constituindo uma análise verdadeiramente não-direcionada.

O perfilamento de impurezas em amostras de *ecstasy*, embora comum em laboratórios de polícia científica ao redor do mundo – alguns países, como a Austrália, contam com bancos de dados que armazenam os dados de concentração de inúmeros contaminantes em todas as amostras apreendidas –, ainda é pouco explorado no Brasil, e esse trabalho constitui também uma das primeiras tentativas desse tipo de análise, com esses analitos, no país. Se bem lapidado e amadurecido, o perfilamento químico pode se provar uma importante ferramenta no combate ao tráfico de drogas no Brasil.

REFERÊNCIAS

- 1 **LEI Nº 11.343, DE 23 DE AGOSTO DE 2006.** Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2004-2006/2006/lei/l11343.htm>. Acesso em: 17 ago. 2020.
- 2 **LEI Nº 13.840, DE 5 DE JUNHO DE 2019.** Disponível em: <https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2019-2022/2019/Lei/L13840.htm>. Acesso em: 3 set. 2022.
- 3 **PORTARIA Nº 344, DE 12 DE MAIO DE 1998.** Disponível em: <https://bvsmis.saude.gov.br/bvsmis/saudelegis/svs/1998/prt0344_12_05_1998_rep.html>. Acesso em: 17 ago. 2020.
- 4 UNODC. **The Single Convention on Narcotic Drugs, 1961.** [s.l: s.n.]. v. 16
- 5 UNODC. **Convention on Psychotropic Substances, 1971.** [s.l: s.n.].
- 6 UNODC. **United Nations Convention Against Illicit Traffic in Narcotic Drugs and Psychotropic Substances.** [s.l: s.n.].
- 7 AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. **Orientação sobre a classificação genérica de substâncias proscritas.** p. 76, 2020.
- 8 UNODC. **Global synthetic drugs assessment.** [s.l: s.n.].
- 9 KARCH, S. B. A Historical Review of MDMA. **Open Forensic Sci. J.**, v. 4, p. 20–24, 2011.
- 10 NAIR, J. B. et al. Fully Validated, Multi-Kilogram cGMP Synthesis of MDMA. **ACS Omega**, v. 7, p. 900–907, 2022.
- 11 MEYER, J. 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA): current perspectives. **Subst. Abuse Rehabil.**, v. 4, p. 83–99, 2013.
- 12 DEA; US DOJ. **Drugs of abuse: A DEA resource guide.** [s.l: s.n.].
- 13 UNODC. **Terminology and Information on Drugs.** [s.l: s.n.].
- 14 SHULGIN, A. T. The Background and Chemistry of MDMA. **J. Psychoactive Drugs**, v. 18, n. 4, p. 291–304, 1986.
- 15 NAVARRO, M. et al. Usefulness of saliva for measurement of 3,4-methylenedioxymethamphetamine and its metabolites: Correlation with plasma drug concentrations and effect of salivary pH. **Clin. Chem.**, v. 47, n. 10, p. 1788–1795, 2001.
- 16 UNODC. **RECOMMENDED METHODS FOR THE IDENTIFICATION AND ANALYSIS OF AMPHETAMINE, METHAMPHETAMINE AND THEIR RING-SUBSTITUTED ANALOGUES IN SEIZED MATERIALS.** [s.l: s.n.].
- 17 DUNLAP, L. E.; ANDREWS, A. M.; OLSON, D. E. Dark Classics in Chemical Neuroscience: 3,4-Methylenedioxymethamphetamine. **ACS Chem. Neurosci.**, v. 9, n. 10, p. 2408–2427, 2018.
- 18 HIRAMATSU, M. et al. The Effect of Optical Isomers of 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on Stereotyped Behavior in Rats. **Pharmacol. Biochem. Behav.**, v. 33, p. 343–347, 1989.
- 19 BAKER, L. E. et al. Time course analysis of the discriminative stimulus effects of the optical

- isomers of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA). **Pharmacol. Biochem. Behav.**, v. 58, n. 2, p. 505–516, 1997.
- 20 GLENNON, R. A. et al. The effect of MDMA (“Ecstasy”) and its optical isomers on schedule-controlled responding in mice. **Pharmacol. Biochem. Behav.**, v. 26, n. 2, p. 425–426, 1987.
- 21 AGUILAR, M. A.; GARCÍA-PARDO, M. P.; PARROTT, A. C. Of mice and men on MDMA: A translational comparison of the neuropsychobiological effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (‘Ecstasy’). **Brain Res.**, v. 1727, n. November 2019, 2020.
- 22 UNODC. **Global synthetic drugs assessment**. [s.l: s.n.].
- 23 **MDMA**. Disponível em: <<https://www.drugs.com/illicit/mdma.html>>.
- 24 **MDMA (Ecstasy/Molly) DrugFacts**. Disponível em: <<https://nida.nih.gov/publications/drugfacts/mdma-ecstasy Molly>>.
- 25 PLUMMER, C. M. et al. The synthesis and characterisation of MDMA derived from a catalytic oxidation of material isolated from black pepper reveals potential route specific impurities. **Sci. Justice**, v. 56, n. 3, p. 223–230, 2016.
- 26 UNODC. 3 - Drug supply. Em: **World Drug Rep**. [s.l: s.n.].
- 27 UNODC. Drug Market Trends: Cocaine, Amphetamine-Type Stimulants. In: **World Drug Rep**. [s.l: s.n.].
- 28 KOESTERS, S. C.; ROGERS, P. D.; RAJASINGHAM, C. R. MDMA (‘ecstasy’) and other “club drugs”: The new epidemic. **Pediatr. Clin. North Am.**, v. 49, n. 2, p. 415–433, 2002.
- 29 XAVIER, C. A. C. et al. Êxtase (MDMA): Efeitos farmacológicos e tóxicos, mecanismo de ação e abordagem clínica. **Rev. Psiquiatr. Clin.**, v. 35, n. 3, p. 96–103, 2008.
- 30 COELHO NETO, J. et al. Genuine sildenafil tablets sold in Brazil disguised as MDMA. **Forensic Sci. Int.**, v. 283, p. e8–e12, 2018.
- 31 **DrugsData**. Disponível em: <<https://www.drugsdata.org/>>.
- 32 JALALI, A. et al. Impact of Pharmaceutical Impurities in Ecstasy Tablets: Gas Chromatography-Mass Spectrometry Study. **Iran. J. Pharm. Res.**, v. 15, n. 1, p. 221–229, 2016.
- 33 TOGNI, L. R. et al. The Variability of Ecstasy Tablets Composition in Brazil. **J. Forensic Sci.**, v. 60, n. 1, p. 147–151, 2015.
- 34 MITREVSKI, B. et al. Chemical signature of ecstasy volatiles by comprehensive two-dimensional gas chromatography. **Forensic Sci. Int.**, v. 209, n. 1–3, p. 11–20, 2011.
- 35 STOJANOVSKA, N. et al. A review of impurity profiling and synthetic route of manufacture of methylamphetamine, 3,4-methylenedioxymethylamphetamine, amphetamine, dimethylamphetamine and p-methoxyamphetamine. **Forensic Sci. Int.**, v. 224, n. 1–3, p. 8–26, 2013.
- 36 GIMENO, P. et al. A contribution to the chemical profiling of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) tablets. **Forensic Sci. Int.**, v. 127, p. 1–44, 2002.
- 37 BORA, T.; ÇELIKKAN, H. Statistical Assessment using Chemical Profiling of Ecstasy Samples Seized in Turkey. **J. Anal. Chem.**, v. 73, n. 10, p. 1020–1028, 2018.
- 38 BAER, I.; MARGOT, P. Sugar and fatty acid analysis in ecstasy tablets. **Forensic Sci. Int.**, v. 167, n. 2–3, p. 229–233, 2007.

- 39 UNODC. **Amphetamines and Ecstasy: 2011 Global ATS Assessment**. [s.l: s.n.].
- 40 UNODC. 2 - Drug use and health consequences. Em: **World Drug Rep**. [s.l: s.n.].
- 41 MACHADO, Y. **Perfil das Novas Substâncias Psicoativas (NSP) no Estado de Minas Gerais: Identificação, Caracterização e Quantificação de Amostras Apreendidas**. [s.l.] Universidade Federal de Minas Gerais, 2020.
- 42 ŚWIST, M.; WILAMOWSKI, J.; PARCZEWSKI, A. Basic and neutral route specific impurities in MDMA prepared by different synthesis methods: Comparison of impurity profiles. **Forensic Sci. Int.**, v. 155, n. 2–3, p. 100–111, 2005.
- 43 GALLAGHER, R.; SHIMMON, R.; MCDONAGH, A. M. Synthesis and impurity profiling of MDMA prepared from commonly available starting materials. **Forensic Sci. Int.**, v. 223, n. 1–3, p. 306–313, 2012.
- 44 KAMDEM, D. P.; GAGE, D. A. Chemical composition of essential oil from the root bark of *Sassafras albidum*. **Planta Med.**, v. 61, n. 6, p. 574–575, 1995.
- 45 FAHLBUSCH, K.-G. et al. Flavors and Fragrances. Em: **Ullmann's Encycl. Ind. Chem.** [s.l: s.n.].
- 46 SCHÄFFER, M. et al. Forensic profiling of sassafras oils based on comprehensive two-dimensional gas chromatography. **Forensic Sci. Int.**, v. 229, n. 1–3, p. 108–115, 2013.
- 47 NOGGLE, F. T.; CLARK, C. R.; DERUITER, J. Gas chromatographic and mass spectrometric analysis of samples from a clandestine laboratory involved in the synthesis of ecstasy from sassafras oil. **J. Chromatogr. Sci.**, v. 29, n. 4, p. 168–173, 1991.
- 48 NOGGLE, F. T.; CLARK, C. R.; DERUITER, J. Gas chromatographic and mass spectrometric analysis of N-methyl-1-aryl-2-propanamines synthesized from the substituted allylbenzenes present in sassafras oil. **J. Chromatogr. Sci.**, v. 29, n. 6, p. 267–271, 1991.
- 49 FLORA, CNCF.-C. N. DE C. DA. **Ocotea odorifera (Vell.) Rohwer**. Disponível em: <[http://www.cncflora.jbrj.gov.br/portal/pt-br/profile/Ocotea odorifera](http://www.cncflora.jbrj.gov.br/portal/pt-br/profile/Ocotea%20odorifera)>. Acesso em: 23 fev. 2022.
- 50 CREMASCO, M. A.; BRAGA, N. DE P. Síntese do piperonal a partir do óleo essencial de pimenta longa (*Piper hispidinervium* C. DC.). **Acta Amaz.**, v. 42, n. 2, p. 275–278, 2012.
- 51 CREMASCO, M. A.; BRAGA, N. DE P. Isomerização do óleo essencial de pimenta-longa (*Piper hispidinervium* C. DC) para a obtenção de isosafrol. **Acta Amaz.**, v. 40, n. 4, p. 737–740, 2010.
- 52 HEATHER, E.; SHIMMON, R.; MCDONAGH, A. Organic impurity profiling of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) synthesised from catechol and eugenol via 4-allylcatechol. **Forensic Sci. Int.**, v. 309, p. 110176, 2020.
- 53 HEATHER, E.; SHIMMON, R.; MCDONAGH, A. M. Organic impurity profiling of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) synthesised from catechol. **Forensic Sci. Int.**, v. 248, p. 140–147, 2015.
- 54 COX, M.; KLASS, G. Synthesis by-products from the Wacker oxidation of safrole in methanol using p-benzoquinone and palladium chloride. **Forensic Sci. Int.**, v. 164, n. 2–3, p. 138–147, 2006.
- 55 COX, M. et al. Chemical markers from the peracid oxidation of isosafrole. **Forensic Sci. Int.**, v. 179, n. 1, p. 44–53, 2008.
- 56 ŚWIST, M. et al. Determination of synthesis route of 1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-2-propanone (MDP-2-P) based on impurity profiles of MDMA. **Forensic Sci. Int.**, v. 149, n. 2–3,

- p. 181–192, 2005.
- 57 CLARK, C. R. et al. Analysis of 3,4-Methylenedioxyphenyl-2-Propanone and 3,4-Methylenedioxyamphetamine Prepared From Isosafrole. **J. Chromatogr. Sci.**, v. 32, p. 393–402, 1994.
- 58 ŚWIST, M.; WILAMOWSKI, J.; PARCZEWSKI, A. Determination of synthesis method of ecstasy based on the basic impurities. **Forensic Sci. Int.**, v. 152, n. 2–3, p. 175–184, 2005.
- 59 GIMENO, P. et al. A study of impurities in intermediates and 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) samples produced via reductive amination routes. **Forensic Sci. Int.**, v. 155, n. 2–3, p. 141–157, 2005.
- 60 PALHOL, F. et al. Impurity profiling of seized MDMA tablets by capillary gas chromatography. **Anal. Bioanal. Chem.**, v. 374, p. 274–281, 2002.
- 61 BUCHANAN, H. A. S. et al. Emerging use of isotope ratio mass spectrometry as a tool for discrimination of 3,4-methylenedioxymethamphetamine by synthetic route. **Anal. Chem.**, v. 80, n. 9, p. 3350–3356, 2008.
- 62 BILLAULT, I. et al. Correlation between the synthetic origin of methamphetamine samples and their ¹⁵N and ¹³C stable isotope ratios. **Anal. Chim. Acta**, v. 593, n. 1, p. 20–29, 2007.
- 63 SCHÄFFER, M. et al. Impact of reaction parameters on the chemical profile of 3,4-methylenedioxymethamphetamine synthesized via reductive amination: Target analysis based on GC-qMS compared to non-targeted analysis based on GC×GC-TOF-MS. **Forensic Sci. Int.**, v. 233, n. 1–3, p. 201–211, 2013.
- 64 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 Sci. Int.**, v. 60, n. 3, p. 189–202, 1993.
- 65 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.
- 66 COLLINS, M. et al. Methyl 3-[3',4'-(methylenedioxy)phenyl]-2-methyl glycidate: An ecstasy precursor seized in Sydney, Australia. **J. Forensic Sci.**, v. 52, n. 4, p. 898–903, 2007.
- 67 ELKS, J.; HEY, D. H. β-3: 4-Methylenedioxyphenylisopropylamine. **J. Chem. Soc.**, v. 0, n. 0, p. 15–16, 1943.
- 68 COLLINS, M. et al. Identification and characterization of N-tert-butoxycarbonyl-MDMA: a new MDMA precursor. **Drug Test. Anal.**, v. 9, p. 399–404, 2017.
- 69 XU, J.; GEORGE, A. V.; SALOUROS, H. Preparation and characterization of protected methylamphetamine and MDMA products. **Forensic Chem.**, v. 18, p. 100210, 2020.
- 70 CORMICK, J. et al. A survey of novel MDA and MDMA precursors by isotope ratio mass spectrometry. **Forensic Chem.**, v. 24, p. 100341, 2021.
- 71 **Helional (ocean propanal) – Perfumistico – A casa do perfumista**. Disponível em: <<https://www.perfumistico.com.br/produtos/aromas/quimicos-aromaticos/helional-ocean-propanal/>>. Acesso em: 14 mar. 2022.
- 72 CORMICK, J. et al. Isotope fractionation during the synthesis of MDMA.HCl from helional. **Forensic Chem.**, v. 28, p. 100406, 2022.
- 73 COLLINS, M. et al. Illicit drug profiling: The Australian experience. **Aust. J. Forensic Sci.**, v. 39, n. 1, p. 25–32, 2007.

- 74 SCHÄFFER, M. et al. Comparative Analysis of the Chemical Profiles of 3,4-Methylenedioxymethamphetamine Based on Comprehensive Two-Dimensional Gas Chromatography-Time-of-Flight Mass Spectrometry (GC×GC-TOFMS). **J. Forensic Sci.**, v. 57, n. 5, p. 1181–1189, 2012.
- 75 WEYERMANN, C. et al. Drug intelligence based on MDMA tablets data: I. Organic impurities profiling. **Forensic Sci. Int.**, v. 177, n. 1, p. 11–16, 2008.
- 76 WADDELL-SMITH, R. J. H. A review of recent advances in impurity profiling of illicit MDMA samples. **J. Forensic Sci.**, v. 52, n. 6, p. 1297–1304, 2007.
- 77 BROSEÚS, J. et al. Chemical profiling: A tool to decipher the structure and organisation of illicit drug markets. An 8-year study in Western Switzerland. **Forensic Sci. Int.**, v. 266, p. 18–28, 2016.
- 78 MITREVSKI, B.; WYNNE, P.; MARRIOTT, P. J. Comprehensive two-dimensional gas chromatography applied to illicit drug analysis. **Anal. Bioanal. Chem.**, v. 401, p. 2361–2371, 2011.
- 79 CHOE, S. et al. Estimation of the synthetic routes of seized methamphetamines using GC-MS and multivariate analysis. **Forensic Sci. Int.**, v. 259, p. 85–94, 2016.
- 80 KOPER, C. et al. Elemental analysis of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA): A tool to determine the synthesis method and trace links. **Forensic Sci. Int.**, v. 171, n. 2–3, p. 171–179, 2007.
- 81 MARQUIS, R. et al. Drug intelligence based on MDMA tablets data: 2. Physical characteristics profiling. **Forensic Sci. Int.**, v. 178, n. 1, p. 34–39, 2008.
- 82 MILLIET, Q.; WEYERMANN, C.; ESSEIVA, P. The profiling of MDMA tablets: A study of the combination of physical characteristics and organic impurities as sources of information. **Forensic Sci. Int.**, v. 187, n. 1–3, p. 58–65, 2009.
- 83 NEUMANN, H.; MEYER, H.-P. Application of a gas chromatographic capillary-to-capillary column-switching system to the analysis of complex illicit drug samples. **J. Chromatogr.**, v. 391, p. 442–447, 1987.
- 84 YUSOFF, M. Z.; CHANG, K. H.; ABDULLAH, A. F. L. Trace elemental profile investigation of illicit heroin for forensic intelligence. **Aust. J. Forensic Sci.**, v. 52, n. 1, p. 60–70, 2020.
- 85 BROSEÚS, J.; GENTILE, N.; ESSEIVA, P. The cutting of cocaine and heroin: A critical review. **Forensic Sci. Int.**, v. 262, p. 73–83, 2016.
- 86 SANT'ANA, L. D. et al. Evaluation of cocaine samples seized in the streets of the state of Rio de Janeiro, Brazil. **Quim. Nova**, v. 42, n. 4, p. 379–386, 2019.
- 87 SLOSSE, A. et al. Evaluation of data preprocessings for the comparison of GC–MS chemical profiles of seized cannabis samples. **Forensic Sci. Int.**, v. 310, p. 110228, 2020.
- 88 BOHN, M.; BOHN, G.; BLASCHKE, G. Synthesis markers in illegally manufactured 3,4-methylenedioxymethamphetamine and 3,4-methylenedioxymethamphetamine. **Int. J. Legal Med.**, v. 106, p. 19–23, 1993.
- 89 ALMEIDA, N. S. et al. A validated NMR approach for MDMA quantification in ecstasy tablets. **J. Braz. Chem. Soc.**, v. 29, n. 9, p. 1944–1950, 2018.
- 90 MORELATO, M. et al. The use of organic and inorganic impurities found in MDMA police seizures in a drug intelligence perspective. **Sci. Justice**, v. 54, n. 1, p. 32–41, 2014.
- 91 MILHAZES, N. et al. Electrochemical and spectroscopic characterisation of amphetamine-like

- drugs: Application to the screening of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) and its synthetic precursors. **Anal. Chim. Acta**, v. 596, n. 2, p. 231–241, 2007.
- 92 EPPLE, R. et al. Analysis of amphetamine-type substances by capillary zone electrophoresis using capacitively coupled contactless conductivity detection. **Electrophoresis**, v. 31, n. 15, p. 2608–2613, 2010.
- 93 DRAGAN, A. M. et al. Analytical techniques for the detection of amphetamine-type substances in different matrices: A comprehensive review. **TrAC - Trends Anal. Chem.**, v. 145, p. 116447, 2021.
- 94 BYRSKA, B.; ZUBA, D. Profiling of 3,4-methylenedioxymethamphetamine by means of high-performance liquid chromatography. **Anal. Bioanal. Chem.**, v. 390, p. 715–722, 2008.
- 95 DAÉID, N. N.; WADDELL, R. J. H. The analytical and chemometric procedures used to profile illicit drug seizures. **Talanta**, v. 67, p. 280–285, 2005.
- 96 BONADIO, F. et al. Headspace solid-phase microextraction (HS-SPME) and liquid-liquid extraction (LLE): Comparison of the performance in classification of ecstasy tablets (Part 2). **Forensic Sci. Int.**, v. 182, n. 1–3, p. 52–56, 2008.
- 97 BONADIO, F. et al. Optimization of HS-SPME/GC-MS analysis and its use in the profiling of illicit ecstasy tablets (Part 1). **Forensic Sci. Int.**, v. 187, n. 1–3, p. 73–80, 2009.
- 98 PAWLISZYN, J. Theory of solid-phase microextraction. **J. Chromatogr. Sci.**, v. 38, n. 7, p. 270–278, 2000.
- 99 CENTINI, F.; MASTI, A.; BARNI COMPARINI, I. Quantitative and qualitative analysis of MDMA, MDEA, MA and amphetamine in urine by headspace/solid phase micro-extraction (SPME) and GC/MS. **Forensic Sci. Int.**, v. 83, n. 3, p. 161–166, 1996.
- 100 KONGSHAUG, K. E. et al. Solid-phase microextraction/capillary gas chromatography for the profiling of confiscated ecstasy and amphetamine. **Chromatographia**, v. 50, n. 3–4, p. 247–252, 1999.
- 101 VALENTE, A. L. P.; AUGUSTO, F. Microextração por fase sólida. **Quim. Nova**, v. 23, n. 4, p. 523–530, 2000.
- 102 VAN DEURSEN, M. M.; LOCK, E. R. A.; POORTMAN-VAN DER MEER, A. J. Organic impurity profiling of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) tablets seized in the Netherlands. **Sci. Justice - J. Forensic Sci. Soc.**, v. 46, n. 3, p. 135–152, 2006.
- 103 **Collaborative Harmonisation of Methods for Profiling of Amphetamine Type Stimulants.** Disponível em: <<https://cordis.europa.eu/project/id/502126/fr>>.
- 104 **Linear Retention Index (LRI).** Disponível em: <https://www.shimadzu.com/an/service-support/technical-support/analysis-basics/gcms/fundamentals/retention/linear_retention_index.html>. Acesso em: 5 set. 2022.
- 105 LOCK, E. **Development of a harmonised method for the profiling of amphetamines.** [s.l.: s.n.].
- 106 VERWEIJ, A. M. A. Clandestine manufacture of 3,4-methylenedioxymethylamphetamine (MDMA) by low pressure reductive amination. A mass spectrometric study of some reaction mixtures. **Forensic Sci. Int.**, v. 45, n. 1–2, p. 91–96, 1990.

APÊNDICE A – DESCRIÇÕES E FOTOS DOS COMPRIMIDOS

Tabela 13 Descrição dos comprimidos das amostras dos grupos A e B (continua)

Grupo	Amostra	Ano (20XX)*	Apelido	Cor	Massa (mg)**
A	1	20	Darth Vader	Preta	202,9
	2	21	-	Amarelo claro	200,3
	3	21	Donkey Kong	Verde-choque	199,1
	4	20	Hulk	Verde musgo	197,1
	5	21	Tomorrowland	Violeta	202,8
	6	21	Super-Homem	Roxa	196,8
	7	20	Rick and Morty	Rosa	199,9
	8	21	Heineken	Verde-musgo	199,0
	9	21	Snapchat	Amarelo alaranjado	199,0
	10	19	Angry Birds	Verde-folha	197,2
	11	21	Tomorrowland 2	Violeta	199,8
	12	19	Red Bull	Vermelho rosado	195,4
	13	19	Rolex	Lilás	199,4
	14	19	Trump	Laranja	197,7
	15	21	-	Amarelo	200,7
	16	21	-	Verde-musgo	198,1
	17	21	-	Rosa-choque	203,0
	18	21	-	Rosa-choque	196,7
	19	21	-	Azul claro	202,2
	20	21	-	Laranja	202,5
	21	21	-	Roxo	198,8
	22	21	Super-Homem 2	Lilás	152,2
	23	21	Red Bull 2	Vermelho rosado	199,2
	24	21	Red Bull 3	Vermelho rosado	204,4
	25	21	Tomorrowland 3	Roxa	199,0
	26	21	Heineken 2	Verde-choque	197,8
	27	21	Snapchat 2	Amarelo-ouro	198,6
	28	21	Heineken 3	Verde-limão	198,9
	29	21	Twitter	Azul	201,3
	30	21	Red Bull 4	Vermelho rosado	201,2
	31	21	-	Laranja	199,2
	32	21	-	Verde escuro	201,1
	33	21	Tomorrowland 4	Púrpura	203,8
	34	21	YouTube	Vermelho	199,7
	35	20	Rick and Morty 2	Laranja	201,4
	36	21	Maserati	Amarelo	203,7
	37	20	Super-Homem 3	Azul-petróleo	204,2
	38	21	Maserati 2	Laranja escuro	191,5
B	39		Coração - Love	Cinza rosado	200,6
	40	17	Happy Feet	Rosa-choque	204,2
	41		Lápis - Ikea	Bege amarronzado	198,3
	42		Nintendo	Vinho	200,1

Tabela A1 Descrição dos comprimidos das amostras dos grupos A e B (continuação)

Grupo	Amostra	Ano (20XX)*	Apelido	Cor	Massa (mg)**
	43		Shell	Ocre	202,8
	44		Lebara	Bege amarronzado	204,9
	45		GOLD	Branca	203,7
	46		Fantasma	Cinza escuro	200,1
	47		GOLD 2	Marfim	204,2
	48		Tesla	Azul claro	199,5
	49		Spirit Natural American	Laranja	201,0
	50		Caveira com fone	Rosa claro	197,0
	51		Gota	Vinho amarronzado	203,2
	52		Adidas	Vermelho claro	200,0
	53		Tesla 2	Amarelo-choque	199,2
	54		Apple	Bege	200,5
	55		Cogumelo	Cinza esverdeado	197,5
	56		UPS	Amarelo claro	198,7
	57		Cogumelo 2	Cinza esverdeado	199,2
	58		UPS 2	Vermelho claro	200,7
	59		Interrogação	Verde-oliva	198,4
	60		Infinito	Rosa	198,4
	61		Risco biológico	Vinho claro	201,1
	62		Spirit Natural American 2	Laranja	198,6
	63		Paz e amor	Amarelo-choque	197,8
	64		Happy Feet 2	Rosa-choque	200,8
B	65	17	Interrogação 2	Verde-oliva	198,8
	66		Minion	Azul escuro	202,2
	67		Escudo	Vermelho claro	198,5
	68		Escudo 2	Vermelho claro	201,3
	69		Supreme	Vermelho escuro	202,0
	70R1		Warner Bros.	Ocre	202,3
	70R2		Warner Bros.	Ocre	203,1
	70R3		Warner Bros.	Ocre	200,3
	71		Decepticon	Laranja escuro	198,3
	72		Escudo 3	Vermelho claro	199,6
	73		Dominó 3:2	Laranja claro	197,3
	74		Passarinho	Rosa-choque	197,8
	75		Porsche	Marrom	199,3
	76		Starbucks	Cinza esverdeado	203,3
	77		Telegram	Verde-água escuro	201,9
	78		Trevo de 4 folhas	Cinza	197,7
	79		Telegram 2	Verde-água escuro	197,3
	80		Infinito 2	Rosa	200,9
	81		Gatinho	Azul escuro	200,6
	82		Treze	Lilás	199,2
	83		Joinha	Azul claro	200,0
	84		Pioneer	Cinza	199,7
	85		Telegram 3	Verde-água escuro	198,6
	86		Passarinho 2	Rosa-choque	197,2

Tabela A1 Descrição dos comprimidos das amostras dos grupos A e B (conclusão)

Grupo	Amostra	Ano (20XX)*	Apelido	Cor	Massa (mg)**
B	87		Mitsubishi	Verde claro	202,2
	88	17	Barcelona	Lilás	200,5
	89		Barcelona 2	Lilás	201,1

*Ano de apreensão da amostra; **Massa medida (não a total do comprimido).

Figura 47 Fotografias dos comprimidos do grupo B (continua)

Figura 47 Fotografias dos comprimidos do grupo B (continuação)

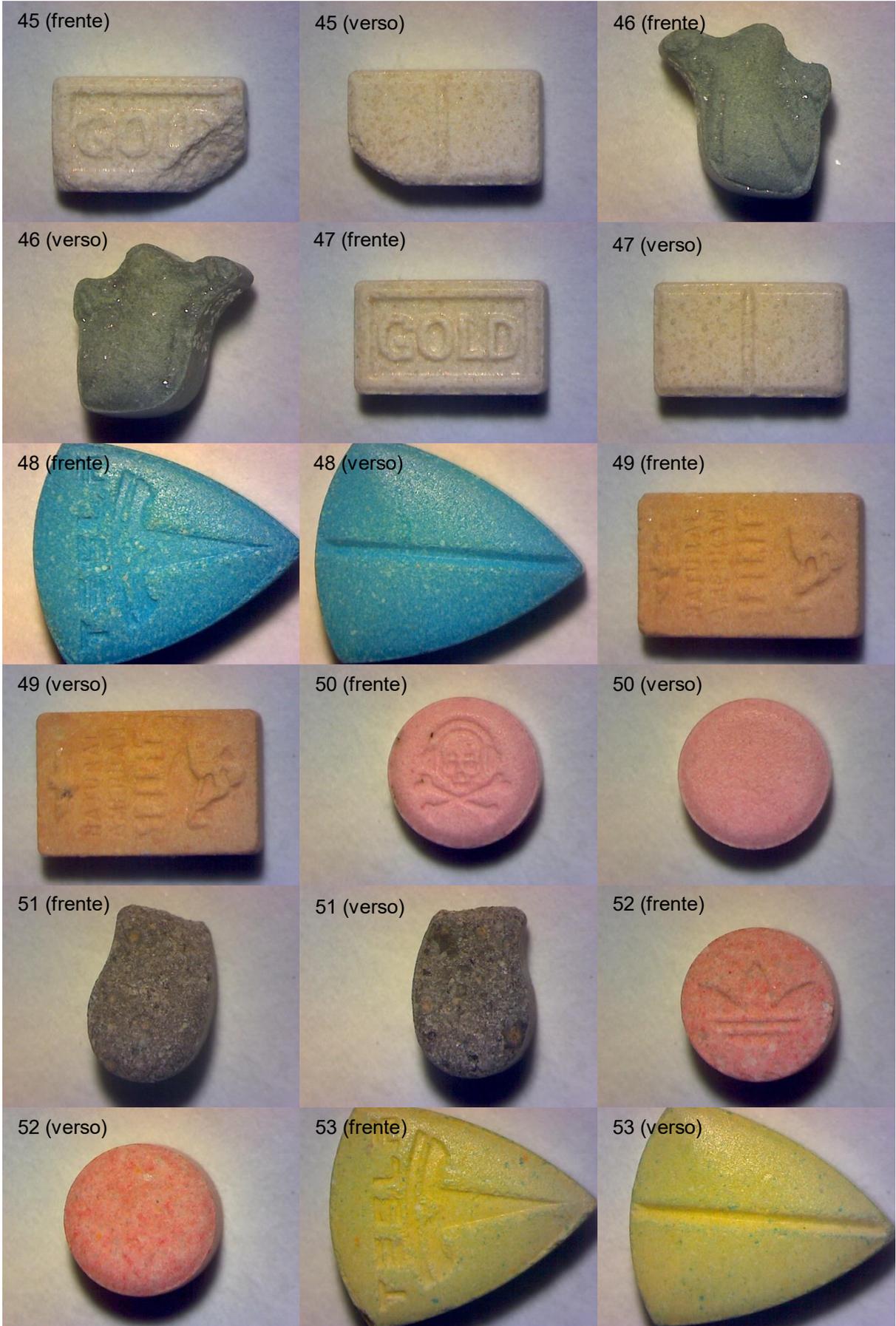


Figura 47 Fotografias dos comprimidos do grupo B (continuação)

Figura 47 Fotografias dos comprimidos do grupo B (continuação)

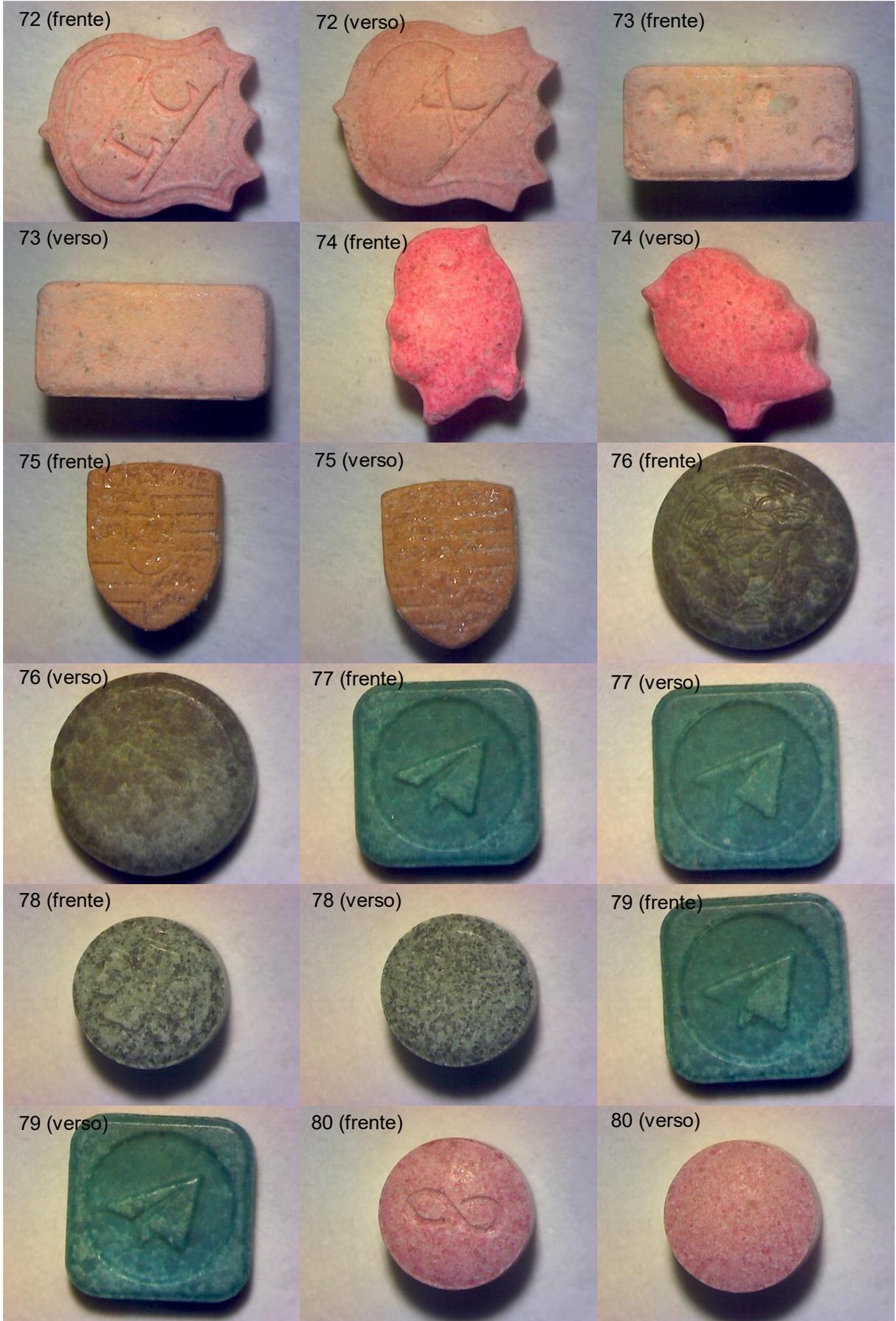
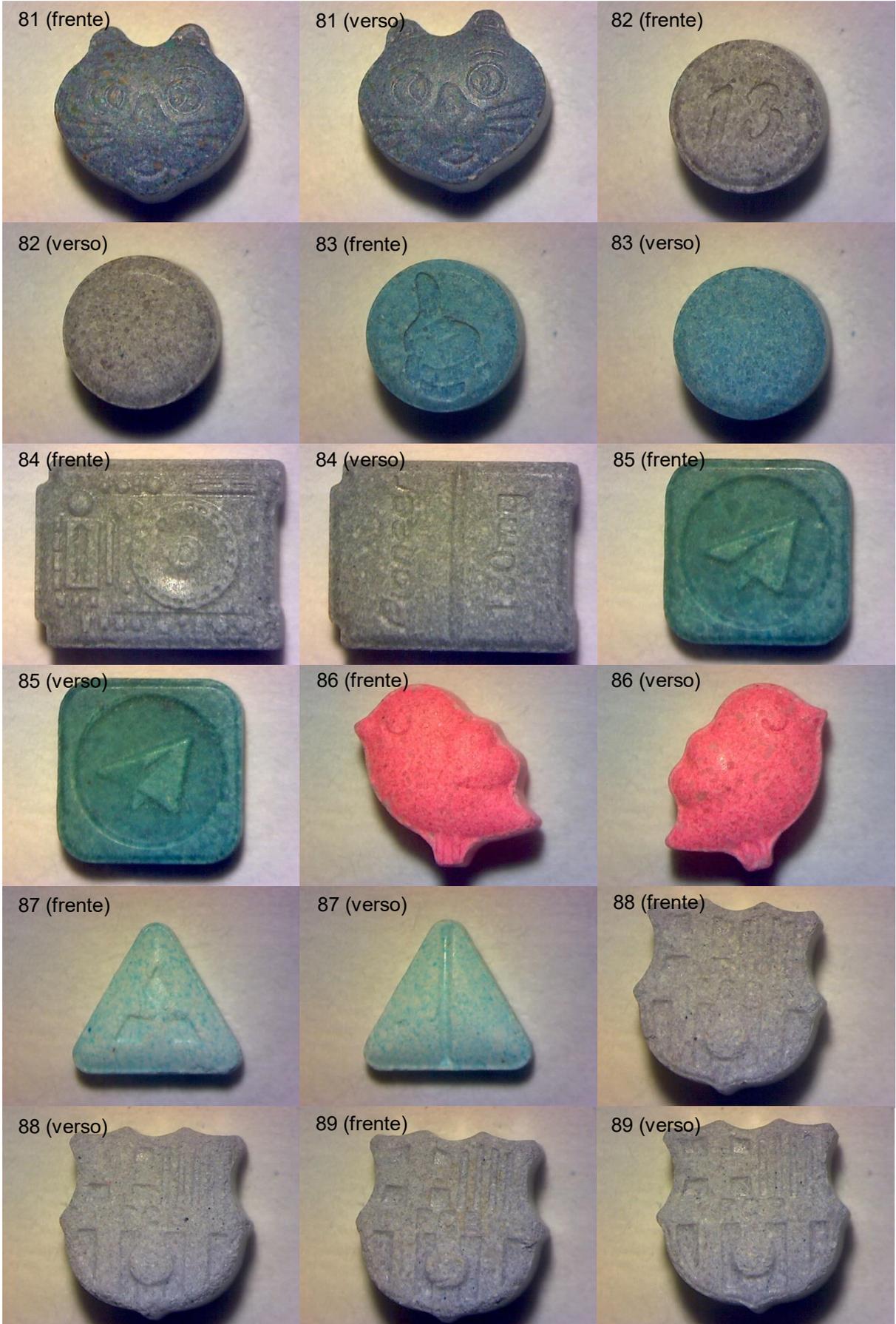
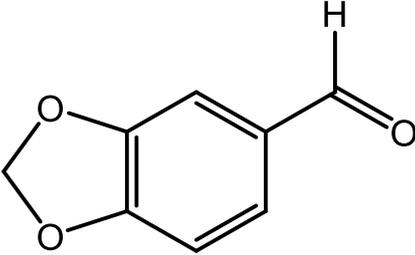
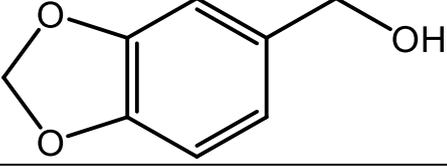
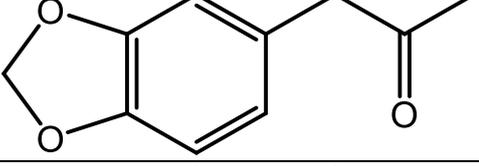
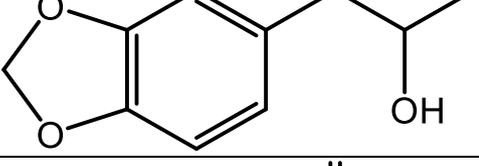
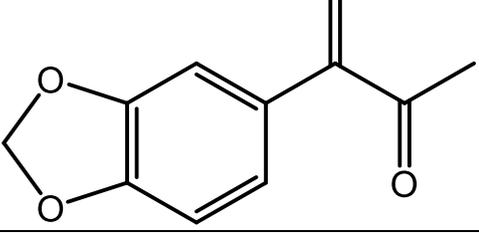
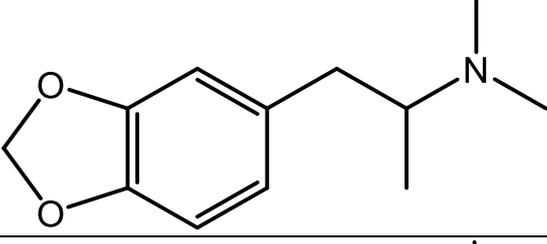
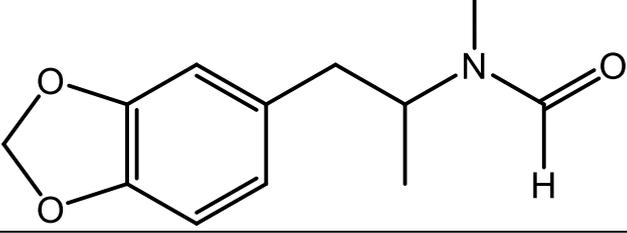
Figura 47 Fotografias dos comprimidos do grupo B (continuação)

Figura 47 Fotografias dos comprimidos do grupo B (conclusão)

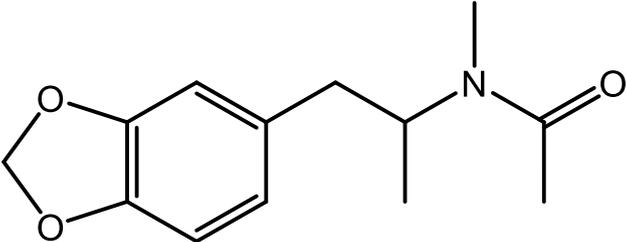
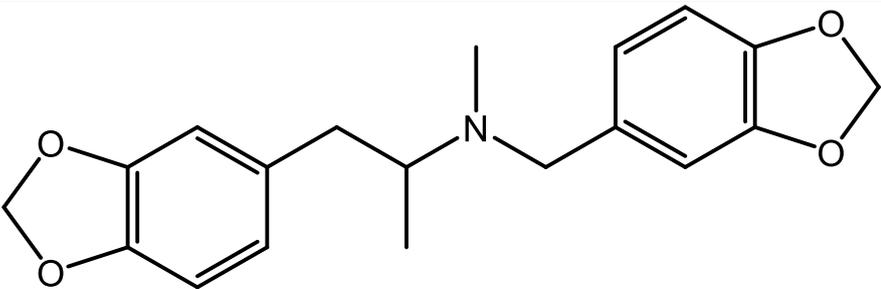
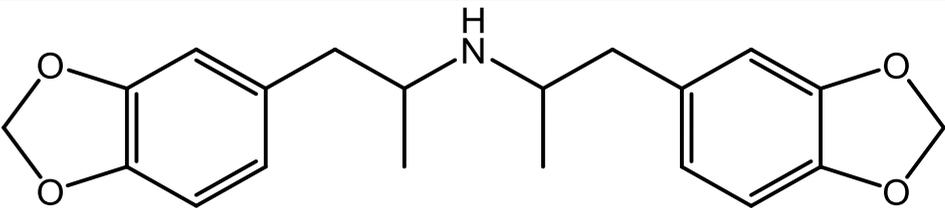
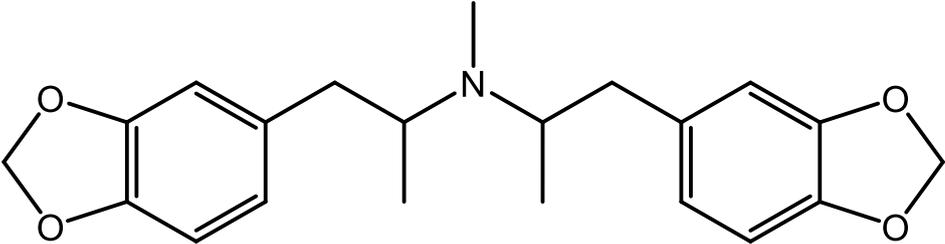
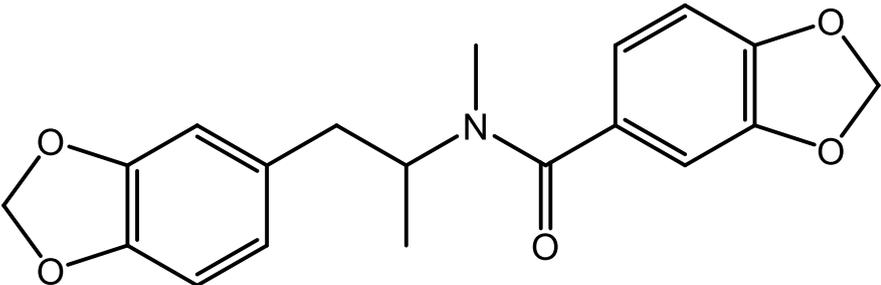


APÊNDICE B – ESTRUTURAS DAS ESPÉCIES MONITORADAS E DAS ESPÉCIES-CHAVE PARA ESTIMATIVA DE ROTA DE SÍNTESE

Quadro B1 Estruturas das espécies monitoradas (continua)

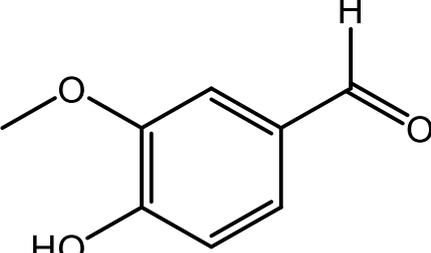
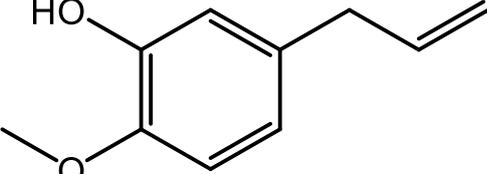
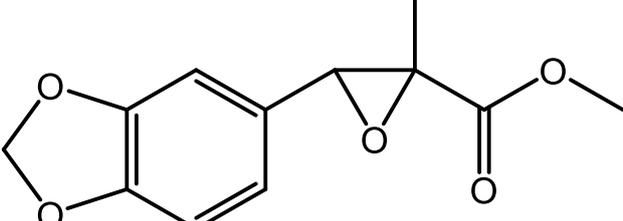
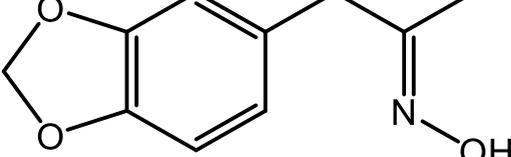
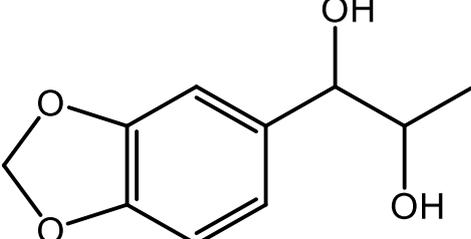
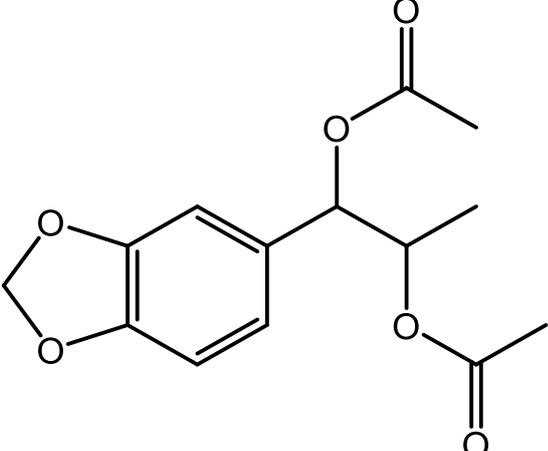
Espécie	Estrutura
A - Piperonal	
B - Álcool piperonílico	
C - MDP2P	
D - MDP2P-OH	
E - MDP3B	
F - MDDMA	
G - N-formil-MDMA	

Quadro B1 Estruturas das espécies monitoradas (conclusão)

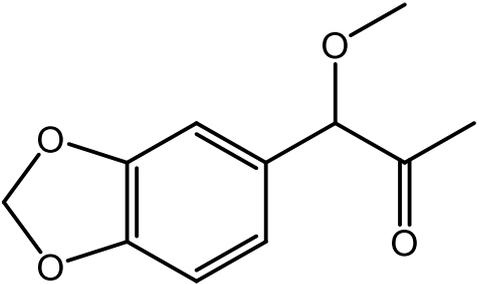
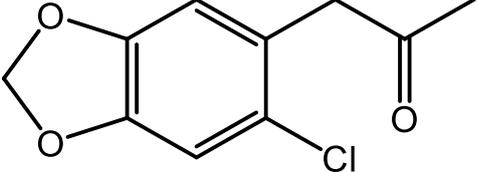
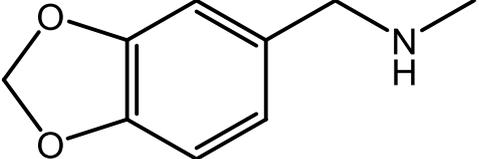
H - <i>N</i> -acetil-MDMA	
I, L - MD-benzil-MDMA	
J, K - MDDPIA	
M, N - MDDPIMA	
O - MD-benzoil-MDMA	

Fonte: elaborado pelo autor.

Quadro B2 Estruturas das espécies-chave para estimativa de rota de síntese (continua)

Espécie	Estrutura
Vanilina	
Eugenol	
MDP2P-metilglicidato de metila	
3,4-Metilenodioxibenzilmetilcetoxima	
Isossafrol glicol	
Isossafrol glicol, diacetil	

Quadro B2 Estruturas das espécies-chave para estimativa de rota de síntese (conclusão)

1-Metoxi-MDP2P	
2-Cloro-MDP2P	
N-metil-MDB	

Fonte: elaborado pelo autor.

APÊNDICE C – CROMATOGRAMAS DAS ETAPAS DE ESCOLHA DE REVESTIMENTO DE FIBRA E TRIAGEM MULTIVARIADA DE FATORES

Figura 48 Cromatogramas sobrepostos das três replicatas da amostra 70 (“Warner Bros.”) com preparo por DI-SPME e fibra com revestimento DVB-PDMS

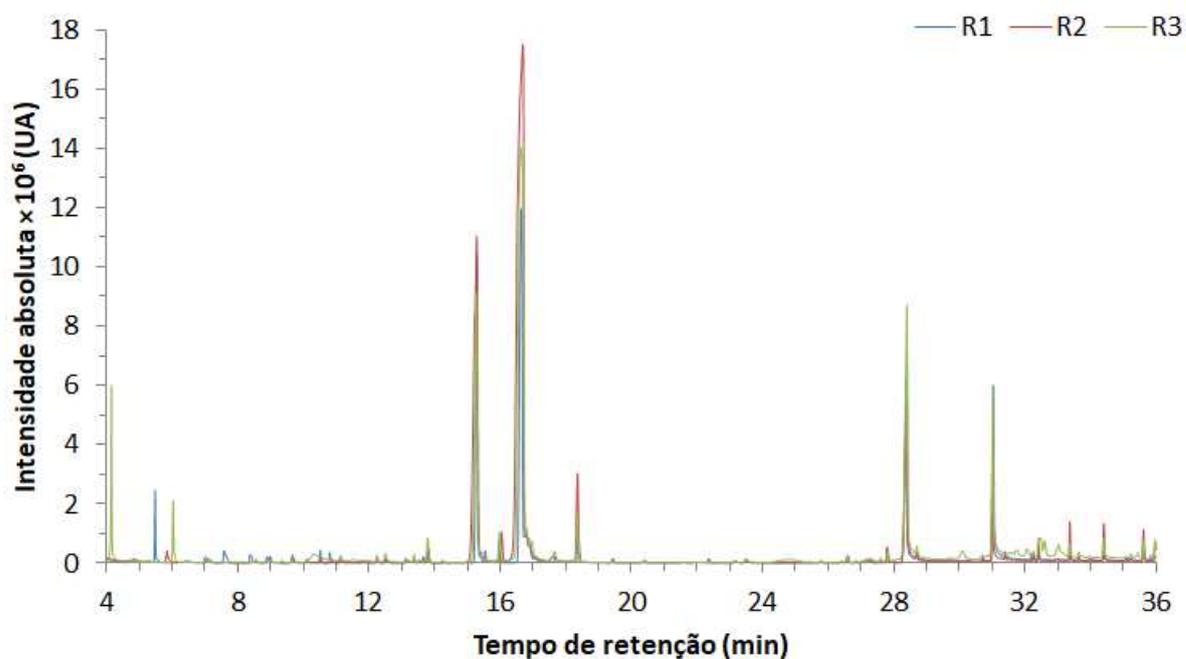


Figura 49 Cromatogramas sobrepostos das três replicatas da amostra 70 (“Warner Bros.”) com preparo por DI-SPME e fibra com revestimento CAR-DVB-PDMS

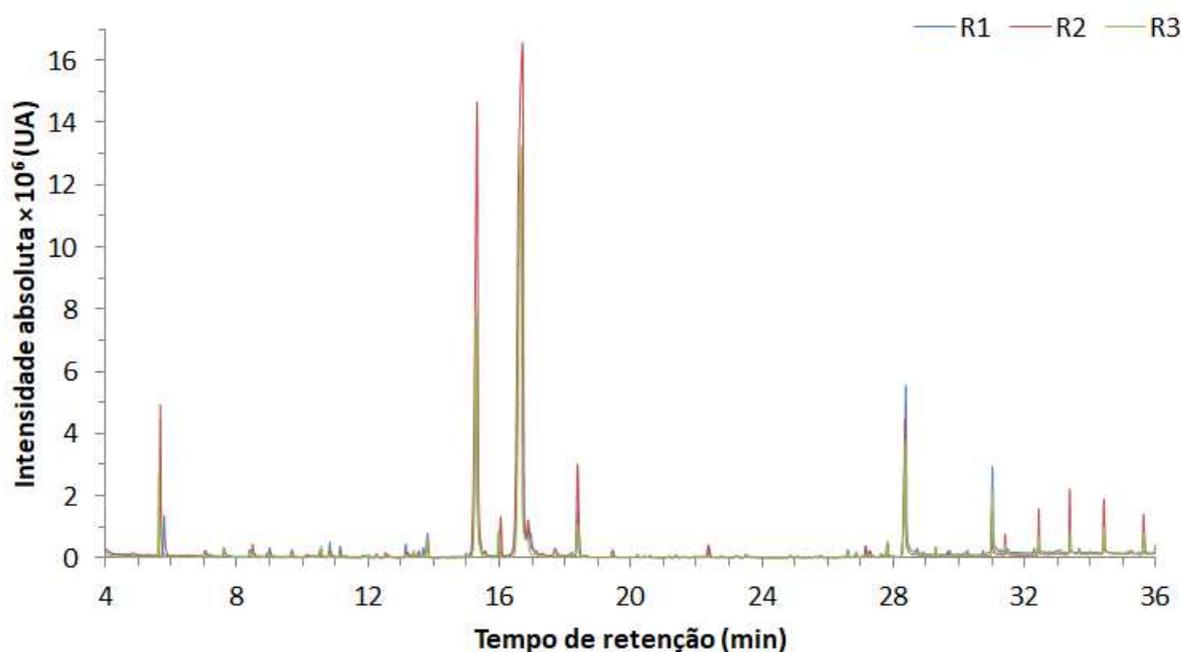


Figura 50 Cromatogramas sobrepostos das três replicatas da amostra 70 (“Warner Bros.”) com preparo por DI-SPME e fibra com revestimento PA

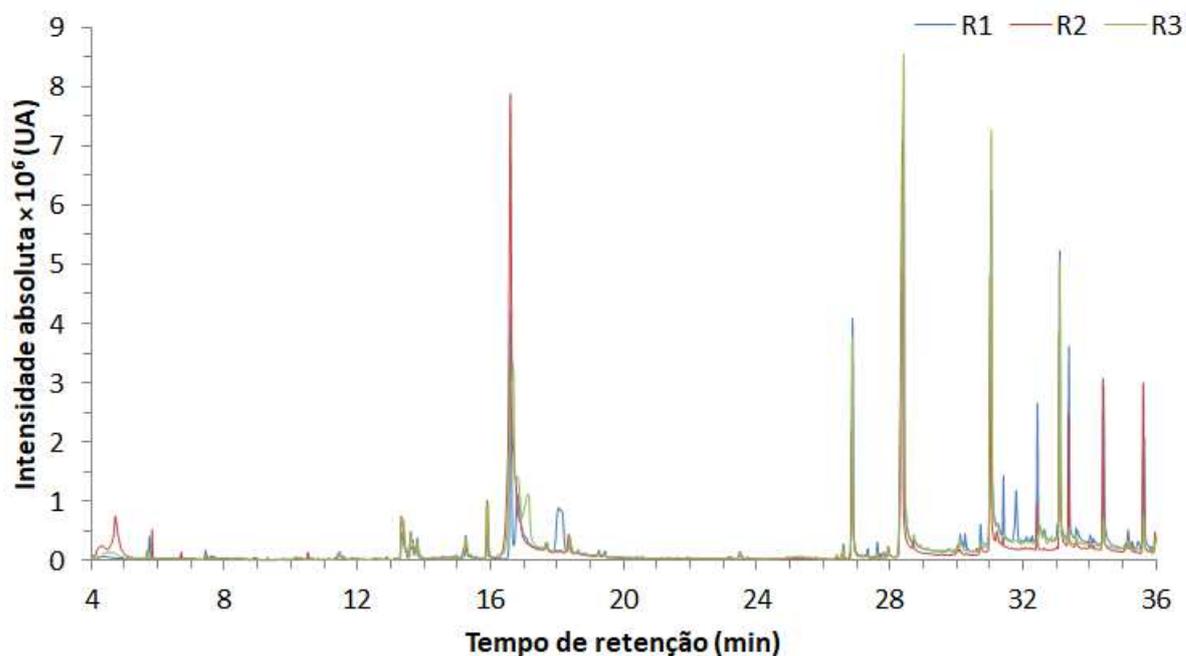


Figura 51 Cromatogramas sobrepostos da replicata R1 da amostra 70 (“Warner Bros.”) com preparo por DI-SPME e três revestimentos diferentes de fibra

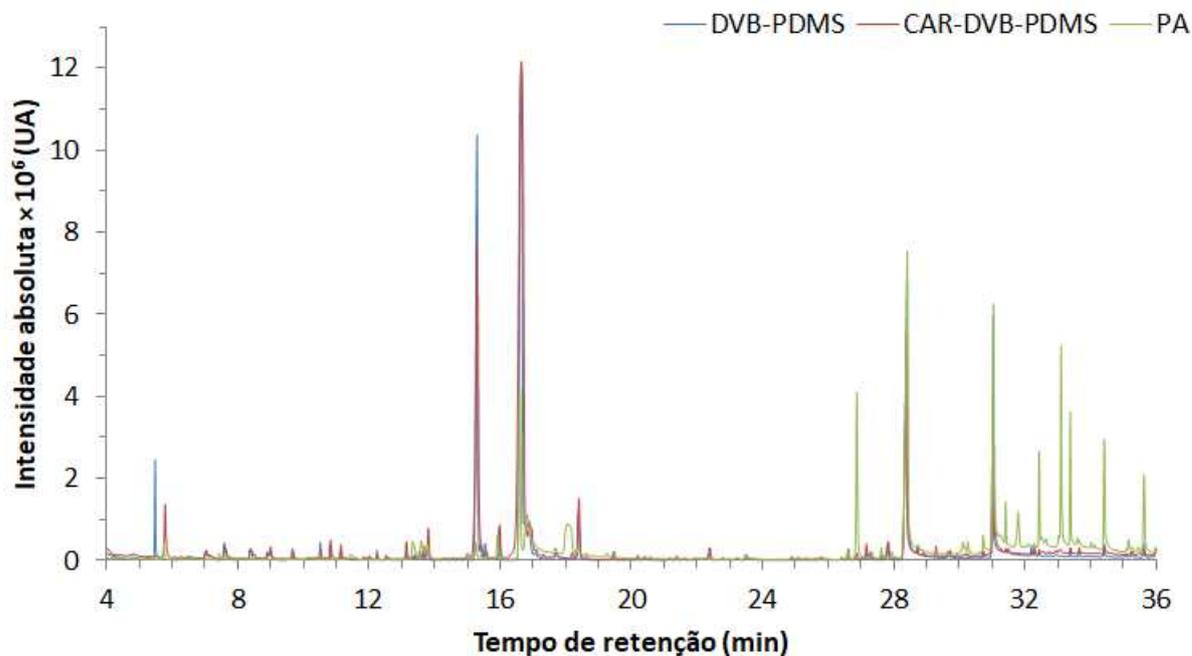


Figura 52 Cromatogramas sobrepostos da replicata R2 da amostra 70 (“Warner Bros.”) com preparo por DI-SPME e três revestimentos diferentes de fibra

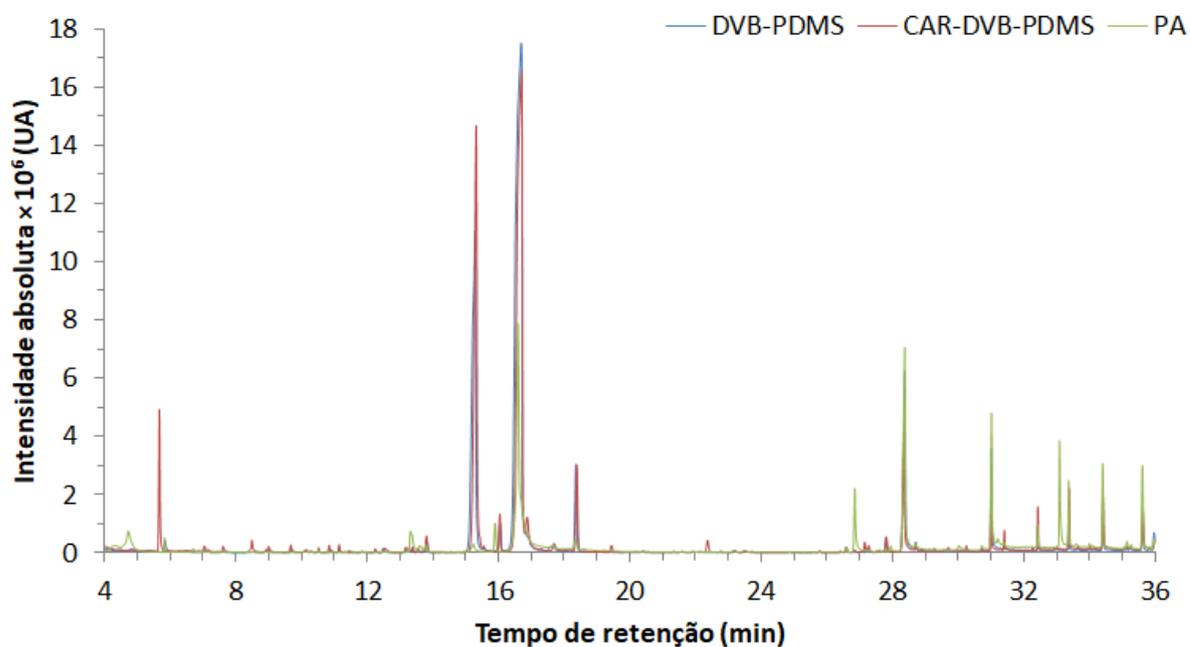


Figura 53 Cromatogramas sobrepostos da replicata R3 da amostra 70 (“Warner Bros.”) com preparo por DI-SPME e três revestimentos diferentes de fibra

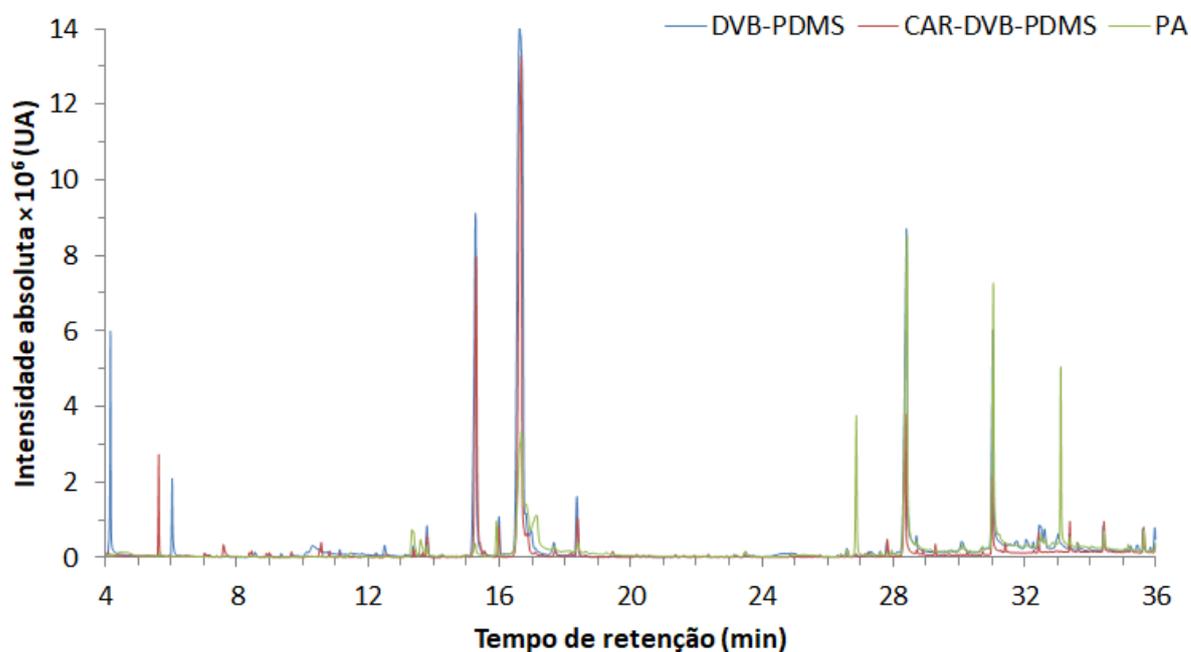


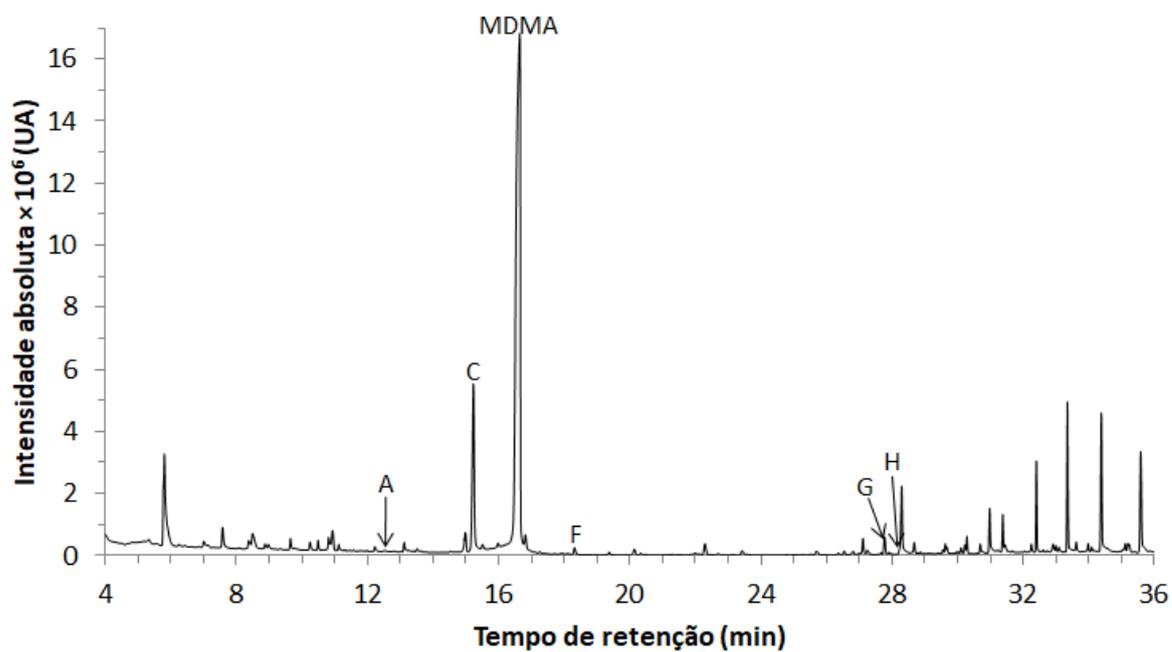
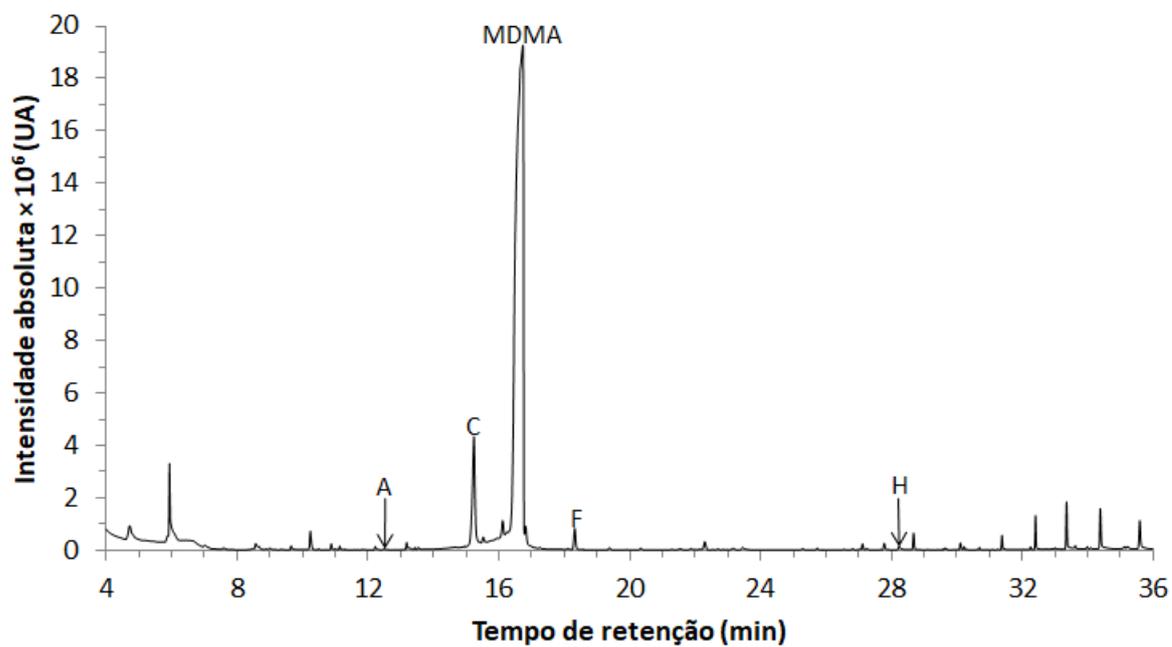
Figura 54 Cromatograma do ensaio 1 da triagem multivariada de fatores**Figura 55** Cromatograma do ensaio 2 da triagem multivariada de fatores

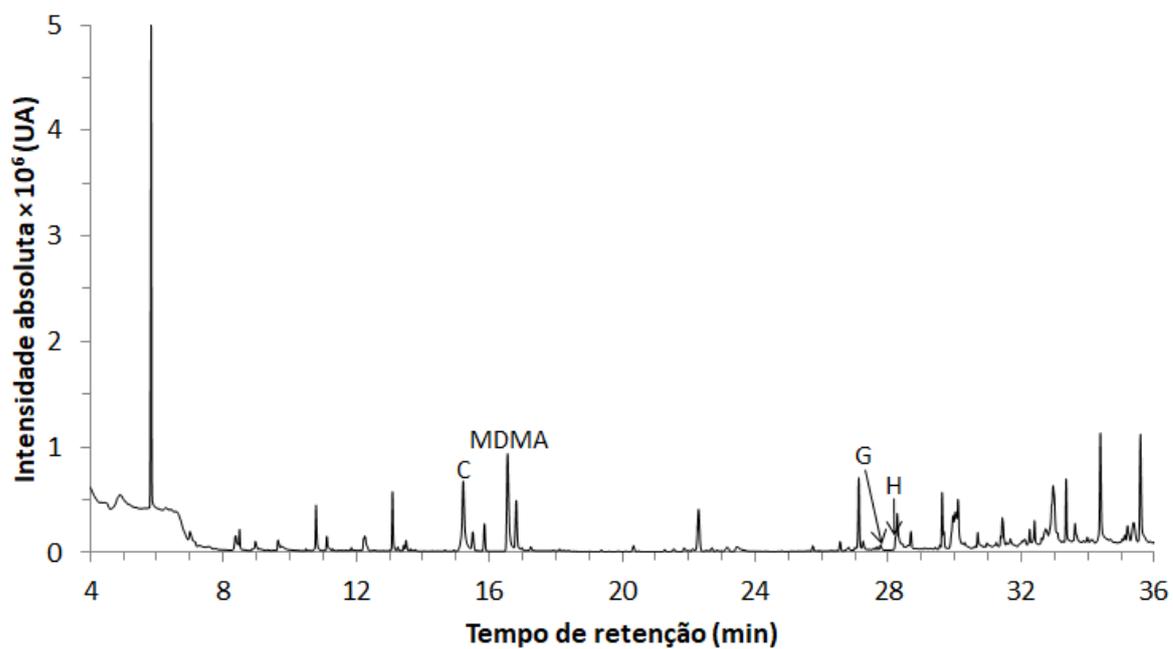
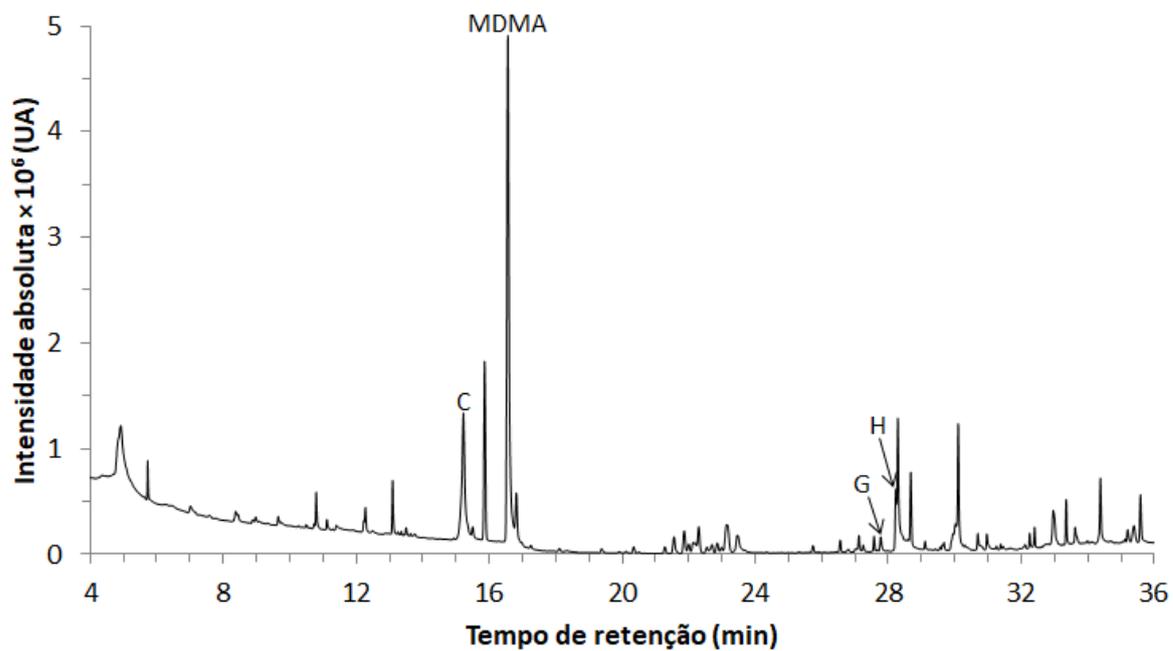
Figura 56 Cromatograma do ensaio 3 da triagem multivariada de fatores**Figura 57** Cromatograma do ensaio 4 da triagem multivariada de fatores

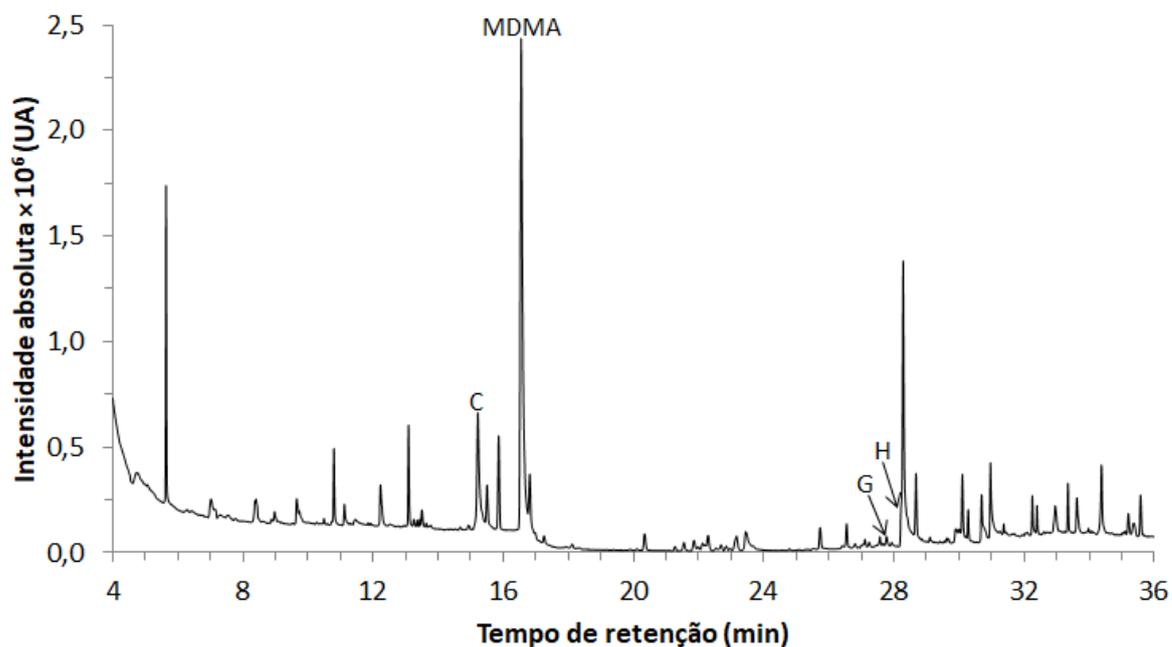
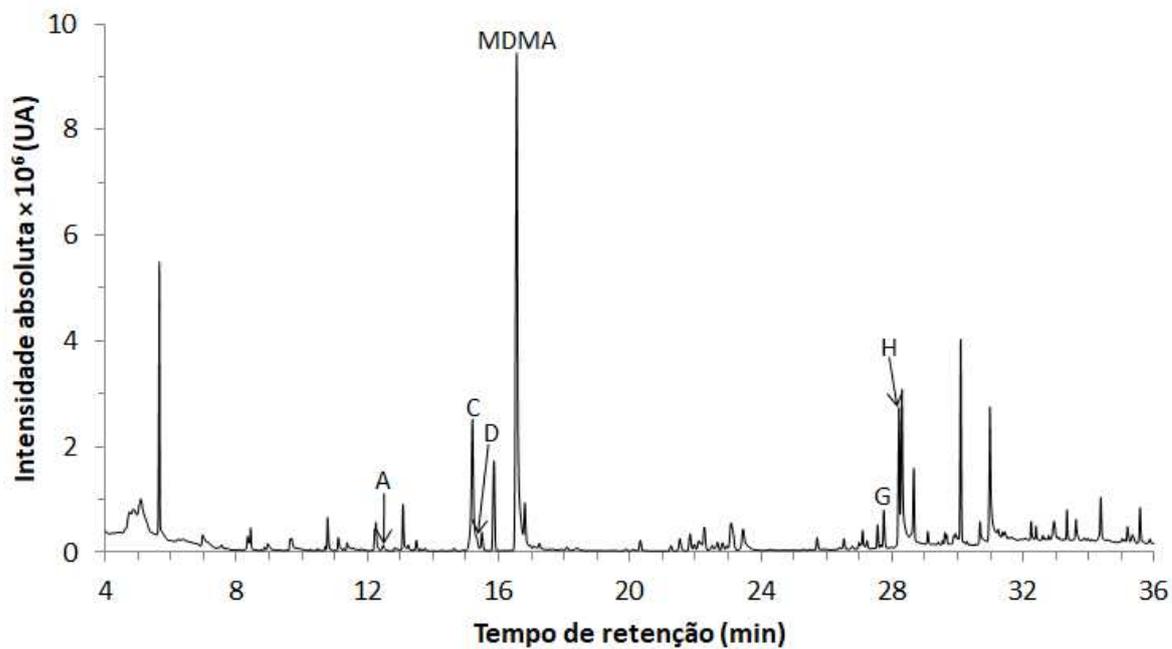
Figura 58 Cromatograma do ensaio 5 da triagem multivariada de fatores**Figura 59** Cromatograma do ensaio 6 da triagem multivariada de fatores

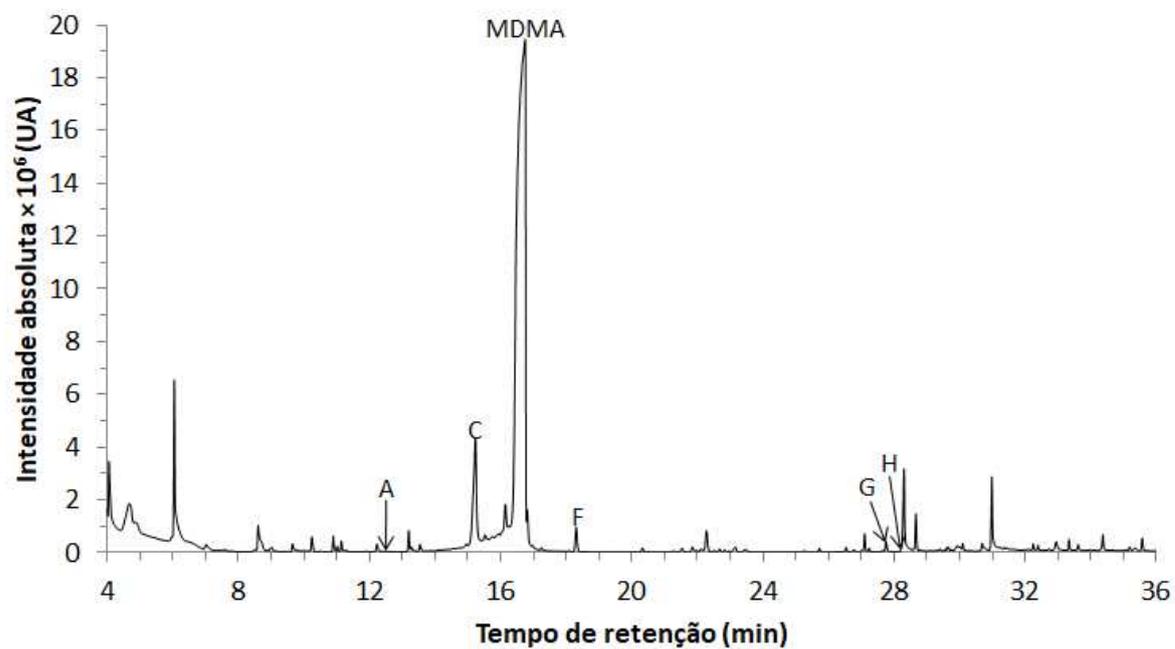
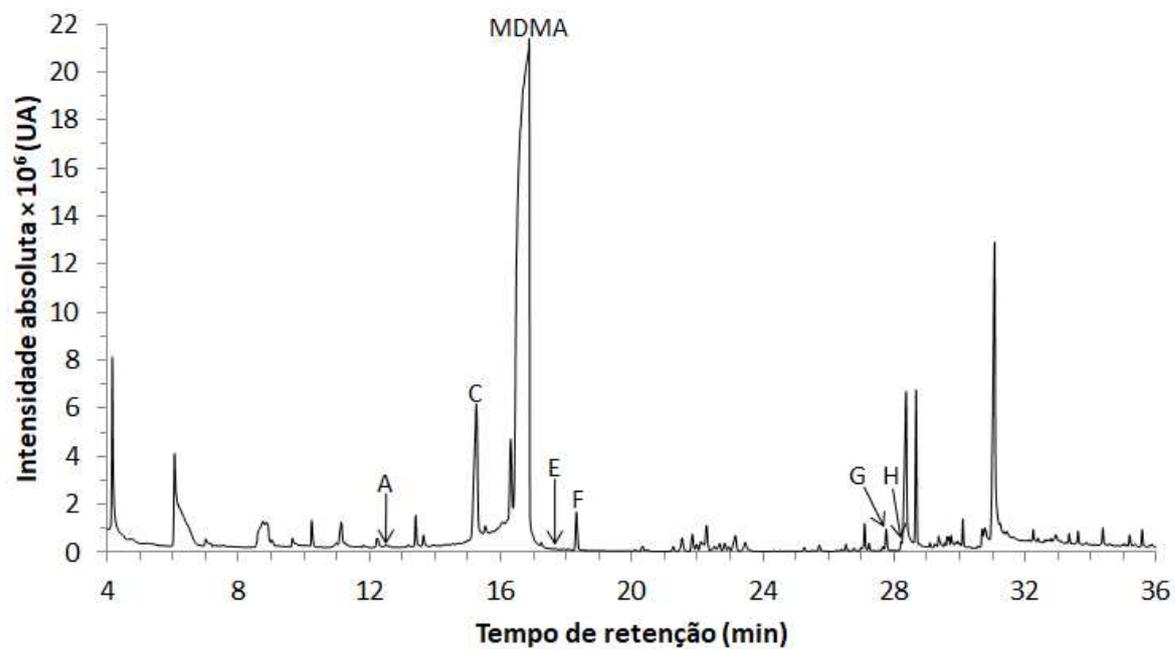
Figura 60 Cromatograma do ensaio 7 da triagem multivariada de fatores**Figura 61** Cromatograma do ensaio 8 da triagem multivariada de fatores

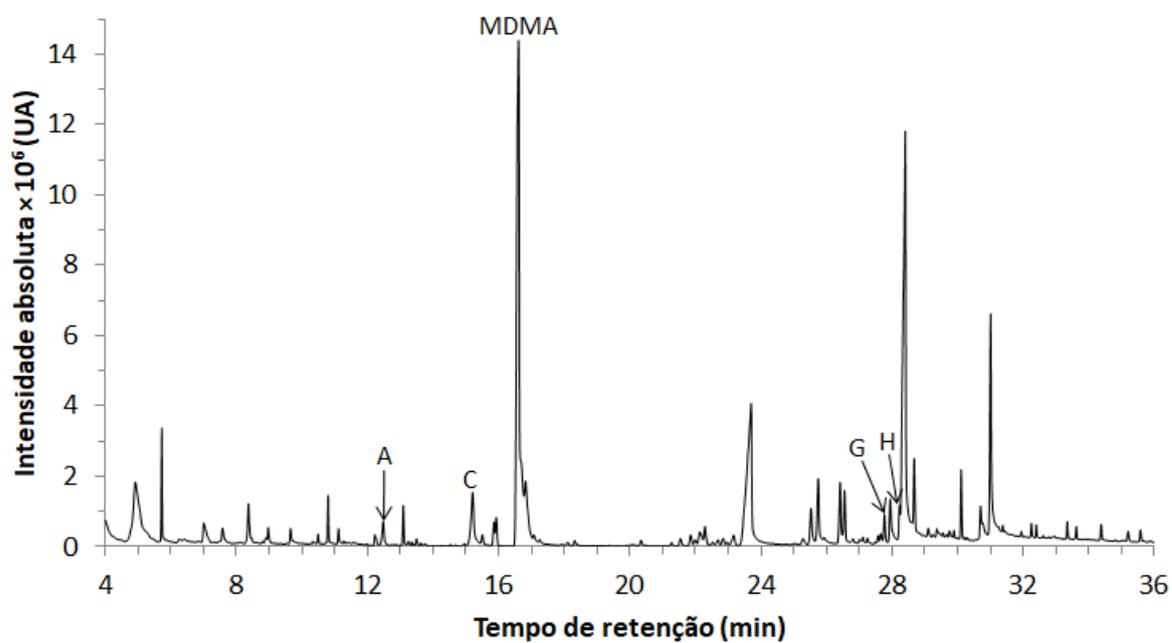
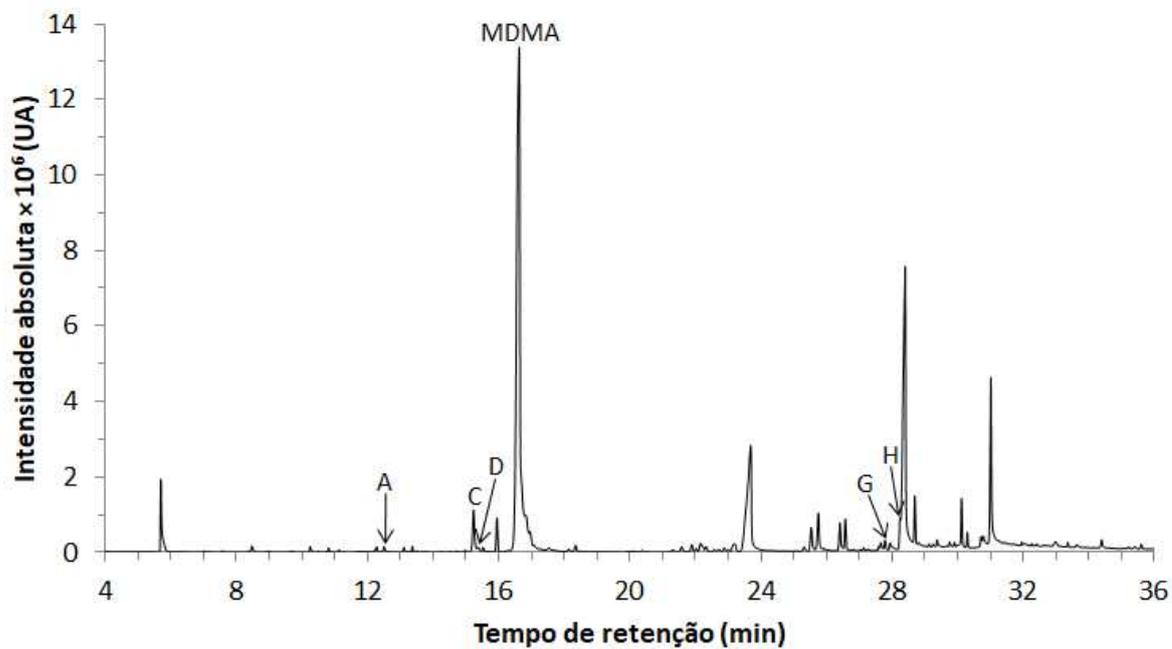
Figura 62 Cromatograma do ensaio 9 da triagem multivariada de fatores**Figura 63** Cromatograma do ensaio 10 da triagem multivariada de fatores

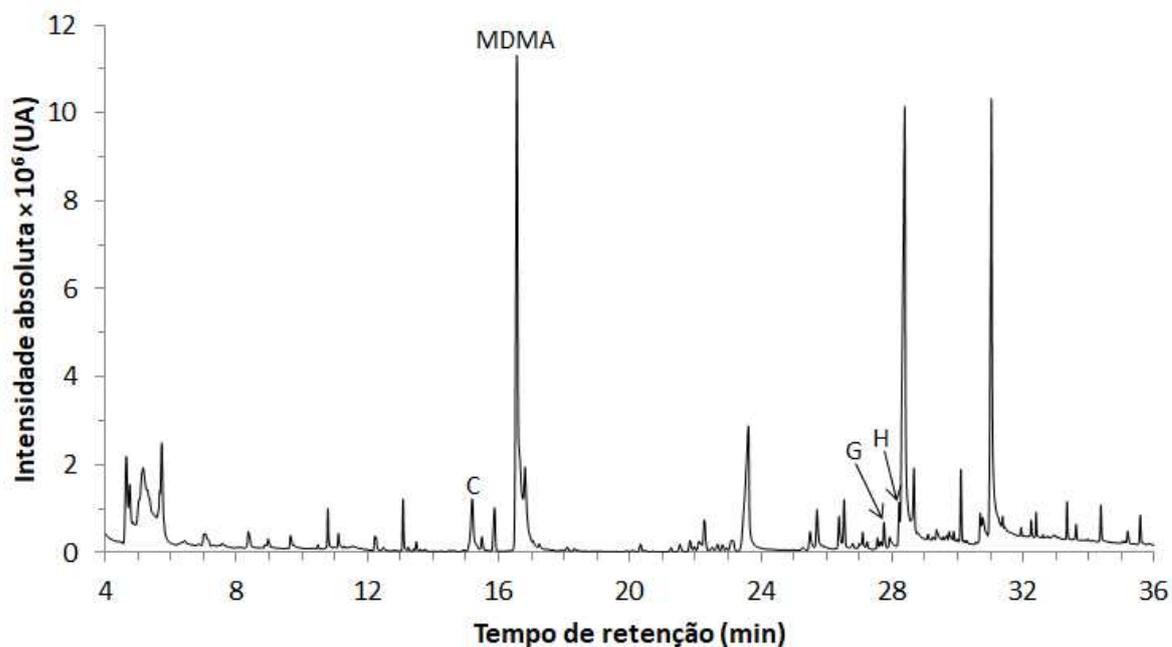
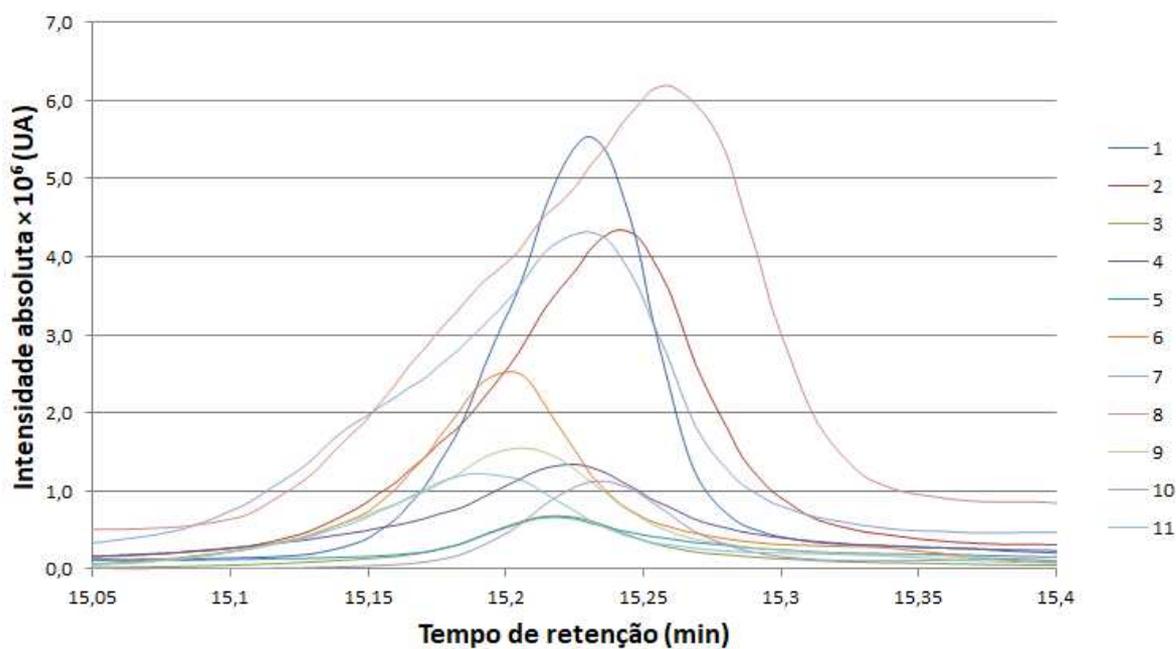
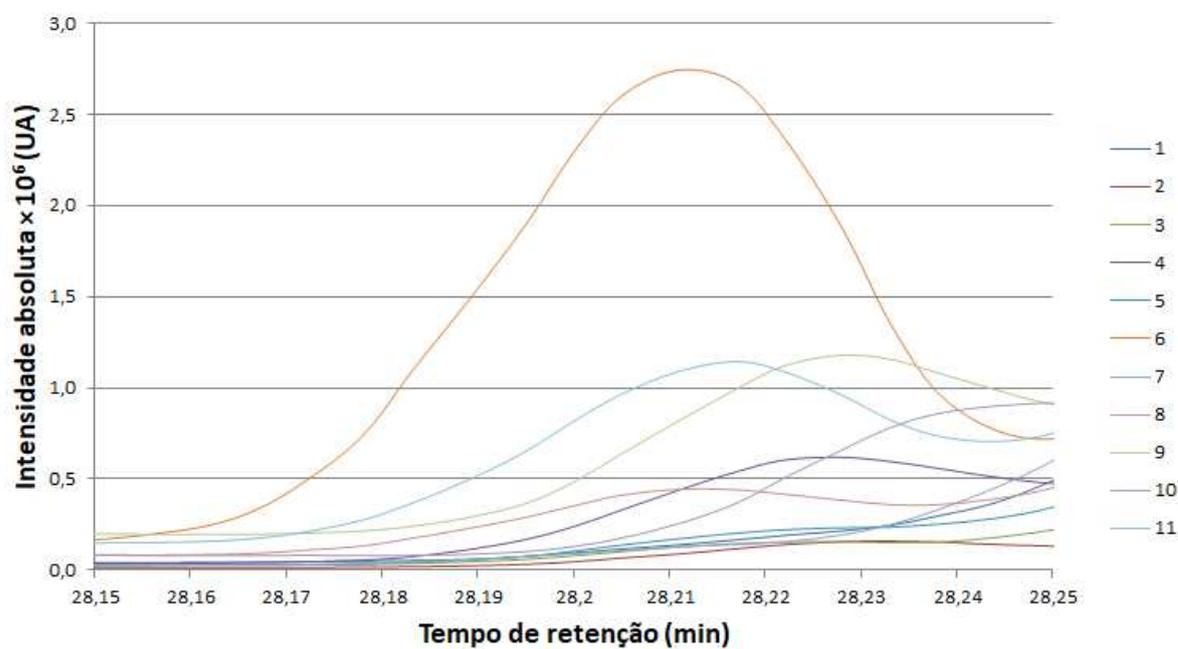
Figura 64 Cromatograma do ensaio 11 da triagem multivariada de fatores**Figura 65** Recorte dos cromatogramas sobrepostos dos ensaios 1 a 11 da triagem multivariada de fatores, com destaque para o pico referente à espécie C

Figura 66 Recorte dos cromatogramas sobrepostos dos ensaios 1 a 11 da triagem multivariada de fatores, com destaque para o pico referente à espécie H



APÊNDICE D – DIAGRAMAS DE PARETO DA TRIAGEM MULTIVARIADA DE FATORES

Figura 67 Diagrama de Pareto referente à área total

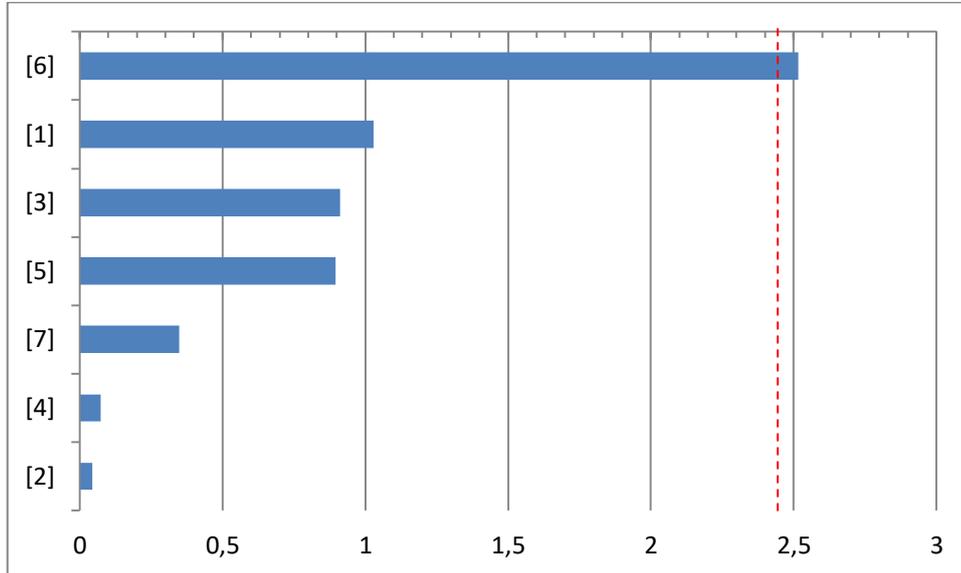


Figura 68 Diagrama de Pareto referente à área relativa de MDP2P

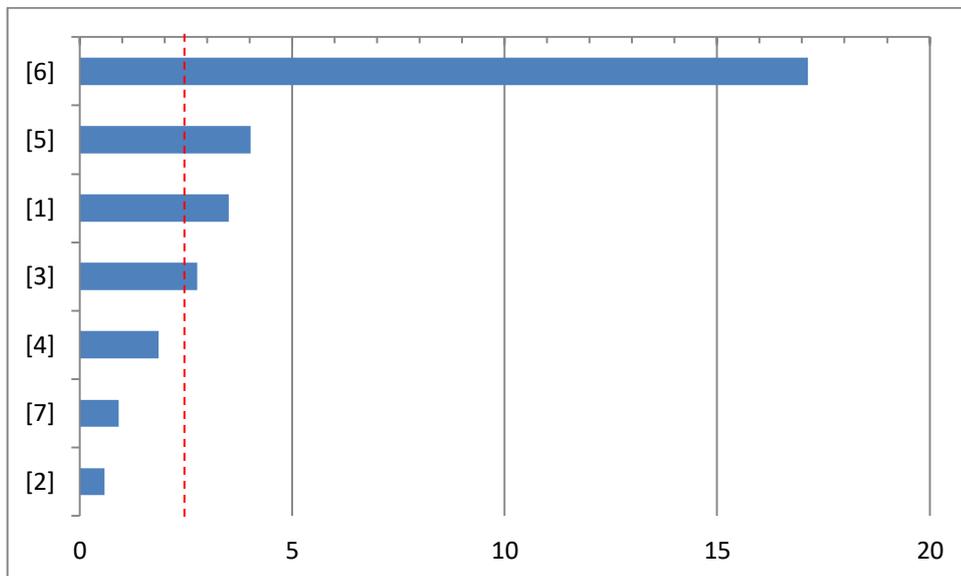


Figura 69 Diagrama de Pareto referente à área relativa de *N*-acetil-MDMA