

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA

CURSO DE FARMÁCIA

Samara Helena Barroso

**Principais adulterantes encontrados nos comprimidos do tipo *ecstasy*: uma revisão de  
escopo**

Florianópolis

2022

Samara Helena Barroso

**Principais adulterantes encontrados nos comprimidos do tipo *ecstasy*: uma revisão de  
escopo**

Trabalho Conclusão do Curso de Graduação em  
Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da  
Universidade Federal de Santa Catarina como requisito  
para a obtenção do título de farmacêutica  
Orientador: Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Camila Marchioni

Florianópolis

2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática da  
Biblioteca Universitária da UFSC.

Barroso, Samara Helena

Principais adulterantes encontrados nos comprimidos do  
tipo ecstasy : uma revisão de escopo / Samara Helena  
Barroso ; orientador, Camila Marchioni, 2022.

72 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -  
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências  
da Saúde, Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2022.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. Ecstasy. 3. Adulterantes . 4. Efeitos  
adversos. I. Marchioni, Camila. II. Universidade Federal  
de Santa Catarina. Graduação em Farmácia. III. Título.



Samara Helena Barroso

**Principais adulterantes encontrados nos comprimidos do tipo *ecstasy*: uma revisão de escopo**

Este Trabalho Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do Título de Farmacêutica e aprovado em sua forma final pelo Curso Farmácia

Florianópolis, 05 de agosto de 2022.

---

Prof. <sup>a</sup> Liliete Canes Souza, Dra.  
Coordenadora do Curso

**Banca Examinadora:**

---

Prof. <sup>a</sup> Camila Marchioni, Dra.  
Orientadora  
Instituição Universidade Federal de Santa Catarina

---

Prof. Antônio de Pádua Carobrez, Dr.  
Avaliador  
Universidade Federal de Santa Catarina

---

Perita Suellen Pericolo, Me.  
Avaliadora  
Polícia Científica de Santa Catarina

Dedico este trabalho aos meus amados pais, aos meus queridos amigos e à minha estimada professora orientadora, por sempre acreditarem no meu potencial.

## AGRADECIMENTOS

A Deus, por me dar coragem de ir atrás dos meus sonhos e, principalmente, por me dar o dom de amar e cuidar do próximo, o fazendo através da saúde.

Aos meus pais, Ademir e Marcia, por inúmeras vezes terem desistido de seus sonhos para que eu pudesse realizar os meus. Por todo incentivo, compreensão e suporte não somente nesses longos anos, mas durante toda minha vida. Todas as minhas conquistas são para e por vocês!

A minha irmã, Tabata, que é meu maior exemplo. Obrigada por ser o alívio cômico nos momentos difíceis.

A orientadora Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Camila Marchioni, por segurar minha mão e me guiar de forma tão leve. Obrigada por todos os ensinamentos, pela paciência e dedicação e, principalmente, por me incentivar a cada troca de e-mail. Eu não teria conseguido sem você! Muito obrigada.

Aos membros da banca examinadora, obrigada por aceitarem o convite e por contribuírem com tanto aprendizado.

A todos os meus amigos de Florianópolis, por se tornarem minha segunda família e serem a peça principal da melhor fase da minha vida. Serei eternamente grata por todo cuidado e amor que recebi. Obrigada pelos incontáveis momentos bons, por todas as histórias que construímos juntos e por me transformarem na mulher que sou hoje.

Aos meus amigos de Blumenau por terem sido a minha base. É muito mais fácil voar para longe do ninho quando se sabe que tem para onde voltar. Obrigada por torcerem por mim lá no final de 2015 e por permanecerem ao meu lado até hoje. Eu não teria vivido nada disso se não fosse pelo incentivo (lê-se “empurrão”) de vocês.

As minhas melhores amigas, Gabriela e Tainah, por serem minha alma-gêmea.

A todos meus colegas da graduação, que também contribuíram para o meu sucesso.

Aos docentes do curso de Farmácia, meu respeito e gratidão por todos os conhecimentos e ensinamentos repassados a mim.

Aos meus colegas e chefes dos estágios, muito obrigada por contribuírem não só com o meu engrandecimento profissional, mas também pessoal.

Por fim, agradeço a Universidade Federal de Santa Catarina por me conferir a oportunidade de estudar em uma grandiosa instituição pública, gratuita e de qualidade.

“Tão importante quanto conhecer a doença que o homem tem, é conhecer o homem que tem a doença”

(William Osler)

## RESUMO

O termo *ecstasy* refere-se a diversas substâncias psicoativas que são semelhantes quimicamente e produzem efeitos similares, portanto, muitos comprimidos podem não ser constituídos somente de 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA), usualmente o principal composto dos comprimidos do tipo *ecstasy*. Esses compostos farmacologicamente ativos que são utilizados para substituir ou associar-se ao MDMA podem ser considerados adulterantes. Assim, o objetivo deste trabalho foi definir quais são os principais adulterantes encontrados em comprimidos do tipo *ecstasy* e discutir os possíveis riscos e impactos na saúde dos usuários através de uma revisão bibliográfica. O estudo foi delineado como revisão de escopo. As bases de dados selecionadas para realizar a pesquisa foram: Medline/Pubmed, Scopus, Web of Science e Biblioteca Virtual em Saúde, onde foram incluídos estudos empíricos, com análises químicas realizadas nos comprimidos do tipo *ecstasy*, redigidos nos idiomas inglês e português, publicados até julho de 2021. Após a busca e a organização dos dados dos artigos em tabelas e gráficos, foi feito o levantamento dos principais adulterantes encontrados em comprimidos do tipo *ecstasy* de acordo com a quantidade de comprimidos adulterados, são eles: Cafeína, metaclorofenilpiperazina (mCPP), etilona, anfetamina, e Clobenzorex®. Os psicoestimulantes foram os compostos mais frequentemente relatados como adulterantes de comprimidos de *ecstasy*, com destaque para as novas substâncias psicoativas (NSP). Os mecanismos de ação dos adulterantes, descrição dos efeitos indesejáveis, quadros de intoxicação e riscos à saúde foi discutido, de modo que destacou-se o sinergismo causado pelo uso concomitante de MDMA com outras substâncias psicoativas, podendo intensificar os agravos, efeitos deletérios e potencializando os riscos de intoxicação grave. Conclui-se que o usuário de comprimidos do tipo *ecstasy* está comumente sob risco de consumir substâncias potencialmente perigosas de forma não intencional, desconhecendo os impactos que estes compostos podem trazer à sua saúde. Ter ciência da ampla variedade química dos comprimidos do tipo *ecstasy* e seus aspectos farmacológicos, bem como compreender a rapidez do mercado de NPS, contribuem para a elaboração de políticas eficazes de drogas, principalmente para seu controle, prevenção e redução de danos.

**Palavras-chave:** *Ecstasy*. Adulterantes. Propriedades Farmacológicas. Efeitos Adversos.

## ABSTRACT

The term “ecstasy” refers to several psychoactive substances that are similar in chemistry and effects produced, therefore, many pills may not consist solely of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA), which is a favorite substance among users of ecstasy-type pills. Those pharmacologically active compounds that are used to replace or combine with MDMA were considered as adulterants in this review. The objective is to define the main adulterants found in ecstasy-type pills and discuss the possible risks and impacts on users' health through a literature review. The study was designed as a scoping review. The databases selected to carry out the research were: Medline/Pubmed, Scopus, Web of Science and the Biblioteca Virtual em Saúde, where empirical studies were included, with chemical analyzes performed on ecstasy-type tablets, written in English and Portuguese, published until July 2021. After searching and organizing the articles in tables and graphs, the main adulterants found in ecstasy tablets were listed according to the amount of adulterated tablets, they are: Caffeine, meta-chlorophenylpiperazine (mCPP), ethylone, amphetamine, and Clobenzorex®. Psychostimulants were the compounds most frequently reported as adulterating ecstasy pills, focusing on new psychoactive substances (NPS). The mechanisms of action, undesirable effects, intoxication conditions and health risks arising from adulterants were addressed, with emphasis on the synergism caused by the concomitant use of MDMA with other psychoactive substances, intensifying the harm, deleterious effects and increasing the risks of severe intoxication, even overdose. Therefore, this study concludes that the user of ecstasy-type pills is commonly at risk of consuming potentially dangerous substances unintentionally, unaware of the impacts that these compounds can bring to their health. Being aware of the wide chemical variety of ecstasy-type pills and their pharmacological aspects, as well as understanding the speed of the NPS market, contribute to the elaboration of effective drug policies, mainly for their control, prevention and harm reduction.

**Keywords:** Ecstasy. Adulterants. Pharmacological Properties. Adverse effects.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Contexto histórico do MDMA desde a síntese .....	16
Figura 2 – Quantidade globais de estimulantes do tipo anfetaminas .....	16
Figura 3 - Estrutura química do MDMA e seus análogos .....	17
Figura 4- Principais apresentações de MDMA.....	18
Figura 5 - Fluxograma que indica a estrutura metodológica .....	26
Figura 6 - Diagrama de identificação dos estudos contidos nesta revisão .....	27
Figura 7– Perfil da exclusão de artigos por critério de inclusão não cumprido .....	28
Figura 8– Continente de origem das publicações dos artigos selecionados .....	29
Figura 9 – País de origem das publicações dos artigos selecionados .....	29
Figura 10 – Principais adulterantes relatados de acordo com o número de citações.....	31
Figura 11 – Principais adulterantes relatados por comprimidos adulterados .....	32
Figura 12 – Classificação dos demais adulterantes .....	33
Figura 13 – Classificação dos medicamentos utilizados para adulterar comprimidos .....	34
Figura 14 – Grupo de adulterantes .....	35
Figura 15 – Estrutura química do 5-MeO-DALT.....	36
Figura 16 – Estrutura química da 2CB .....	37
Figura 17 – Estrutura química da cafeína .....	39
Figura 18 – Estrutura química da cocaína .....	39
Figura 19 – Estruturas químicas dos estimulantes tipo-anfetamínicos .....	41
Figura 20 – Estruturas químicas das catinonas sintéticas .....	42
Figura 21 – Estruturas químicas das piperazinas.....	43
Figura 22 – Estruturas químicas dos anestésicos locais .....	44
Figura 22 – Estrutura química da fenacetina .....	45
Figura 24 – Estrutura química da metoclopramida .....	46

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Ano de publicação dos artigos selecionados .....	30
Tabela 2 - Efeitos indesejáveis das arilciclohexilaminas .....	37

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2CB	2-(4-bromo-2,5-dimetoxifenil)etanamina
4-FA	4-fluoroanfetamina
5-HT	Serotonina
5-meO-Dalt	N,N-dialil-5-metoxi-triptamina
ADH	Hormônio antidiurético
ATS	Estimulantes tipo-anfetamínico
BZP	Benzilpiperazina
cAMP	Adenosina 3',5'-monofosfato cíclico
DA	Dopamina
DAT	Transportador de dopamina
DCS	Serviços de verificação de drogas
EMCDDA	Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência
MAO	Enzima monoaminoxidase
MAO A	Enzima monoaminoxidase A
mCPP	Meta-clorofenilpiperazina
MDA	3,4-metilenodioxianfetamina
MDEA	3,4-metilenodioxietilamfetamina
MDMA	3,4-metilenodioximetamfetamina
MIPS	Medicamentos Isentos de Prescrição
NA	Noradrenalina
NET	Transportador de noradrenalina
NMDAR	Receptor N-metil-D-aspartato
NPS	Novas Substâncias Psicoativas
PCP	Fenciclidina
SERT	Transportador de serotonina
SNC	Sistema nervoso central
TFMPP	3-trifluorometilfenilpiperazina
UNODC	Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime
VMAT2	Receptor de transporte vesicular de monoaminas

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>14</b>
1.1	Histórico .....	14
1.2	Aspectos físico – químicos .....	17
1.3	Padrões de uso e perfil do usuário .....	19
1.4	Toxicocinética.....	20
1.5	Toxicodinâmica e quadro clínico.....	21
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>23</b>
2.1	OBJETIVO GERAL .....	23
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	23
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA.....</b>	<b>24</b>
<b>4</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>27</b>
4.1	Identificação dos estudos selecionados .....	27
4.2	Análise geral .....	28
4.3	Perfil dos adulterantes encontrados nos comprimidos de <i>ecstasy</i> .....	30
4.4	Mecanismos de ação e efeitos indesejáveis dos principais adulterantes .....	35
<b>4.4.1</b>	<b>Alucinógenos .....</b>	<b>35</b>
<b>4.4.2</b>	<b>Estimulantes .....</b>	<b>38</b>
<b>4.4.3</b>	<b>Fármacos .....</b>	<b>44</b>
4.5	Adulterantes de comprimidos do tipo <i>ecstasy</i> : riscos e impactos .....	46
<b>5</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>49</b>
<b>6</b>	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>51</b>

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 HISTÓRICO

A 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) e seus análogos 3,4-metilenodioxianfetamina (MDA) e 3,4-metilenodioxietilamfetamina (MDEA), mais conhecidos como *ecstasy*, estão dentre as drogas psicotrópicas ilícitas mais populares desde a década de 1980 (MOUNTENEY *et al.*, 2018).

Atualmente, o termo *ecstasy* tem sido referido a diversas substâncias psicoativas com efeitos estimulantes que são semelhantes quimicamente (UNODC, 2022). Entretanto, o MDMA permanece prevalente em festivais, sendo a substância favorita entre os usuários de comprimidos tipo *ecstasy* (BADE *et al.*, 2020; BENAGLIA *et al.*, 2020; BOSSONG *et al.*, 2010; CUNHA, K. F. DA *et al.*, 2021; CUNHA, R. L., 2021)

O MDMA foi sintetizado e patenteado pela primeira vez em 1912, pela empresa farmacêutica Merck®, na Alemanha, numa tentativa de produzir um precursor para a síntese de substâncias hemostáticas e contornar as patentes detidas pela sua concorrente (FREUDENMANN; ÖXLER; BERNSCHNEIDER-REIF, 2006; SASSO, 2020).

No ano de 1927, o químico Dr. Max Oberlin realizou os primeiros experimentos para avaliar os efeitos farmacológicos do MDMA em animais e concluiu que a substância não possuía efeito simpático puro. Ainda, o MDMA apresentou maior toxicidade quando comparado a efetonina (isômero da efedrina) (FREUDENMANN; ÖXLER; BERNSCHNEIDER-REIF, 2006; SASSO, 2020).

Já em 1972, o MDMA foi identificado pela primeira vez em comprimidos apreendidos em Chicago. Em 1978, Shulgin e Nichols publicaram um artigo relatando os efeitos psicofarmacológicos do MDMA em humanos, sugerindo que a droga poderia ser utilizada como auxiliar psicoterapêutico (SASSO, 2020).

Após esse estudo pioneiro, diversos cientistas passaram a estudar os efeitos do MDMA em humanos e verificou-se a capacidade de elevar a empatia e induzir à comunicação. Portanto, passou a ser utilizado para tratar depressão, autismo e outras doenças psíquicas. Na mesma época, o MDMA também se tornou popular em usos recreativos, passando a ser chamado de *ecstasy* em 1981 (SASSO, 2020).

A Europa foi a principal responsável pela disseminação mundial do MDMA para fins recreativos: entre 1987 e 1988, ocorreu um evento musical em Ibiza, na Espanha, no qual muitos participantes experimentaram a droga e, após o término do evento, os jovens voltaram para os

seus países com o desejo de perpetuar a experiência. A partir daí, surgiram as festas conhecidas como *raves* (ALMEIDA; SILVA, 2000).

Em 1990 foi aprovada uma lei no Reino Unido que previa pena de até seis meses de detenção e confisco de todo o lucro dos organizadores das festas *raves*. Com isso, as festas de música eletrônica migraram para clubes noturnos, surgindo então a cultura *clubber*, um termo em inglês utilizado para frequentadores de danceterias que tocam música eletrônica, principalmente *techno* (ALMEIDA; SILVA, 2000).

Devido ao uso do *ecstasy* ser comum em clubes, festas ou *raves*, é rotulado como “*club drug*” ou “*dance drug*”. Em pesquisas com a população em geral, cerca de 5 a 15% dos jovens de 18 a 30 anos relatam já ter consumido *ecstasy* ou MDMA, porém, quando a mesma pesquisa é realizada somente com participantes das *raves* ou *clubbers*, o número de usuários passa a ser de 80 a 96% dos entrevistados (LAPACHINSKE, 2004; PARROTT, 2004).

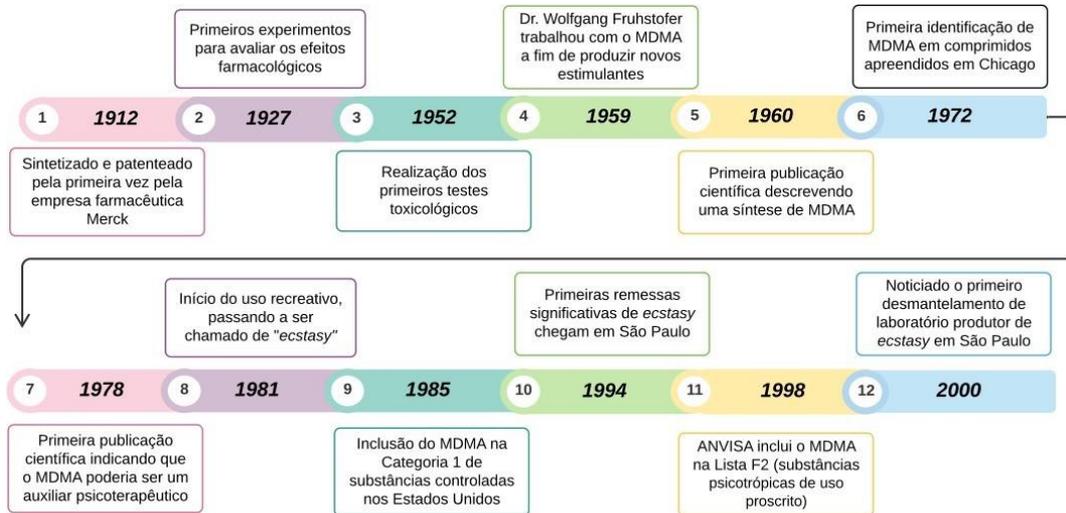
Em 1985, os Estados Unidos, a Inglaterra e o Reino Unido passaram a classificar os derivados metilenodioxí e metoxi de anfetaminas como substâncias proscritas, devido aos seus efeitos adversos e riscos provenientes da sua administração, como, por exemplo, a hipertermia, que será detalhada adiante (FREUDENMANN; ÖXLER; BERNSCHNEIDER-REIF, 2006; SASSO, 2020). No mesmo ano, a agência de controle de drogas dos Estados Unidos (*Drug Enforcement Administration*, DEA) enquadrou o MDMA na categoria 1 de substâncias controladas, que inclui drogas com alto potencial de abuso, sem benefício terapêutico/médico e que seu uso apresenta riscos à saúde mesmo sob supervisão médica (SASSO, 2020).

No Brasil, as primeiras remessas significativas de comprimidos de *ecstasy* chegaram a São Paulo em 1994, oriundas principalmente de Amsterdã (capital da Holanda) e, em setembro de 2000, foi noticiada a descoberta do primeiro laboratório de *ecstasy* em São Paulo (ALMEIDA; SILVA, 2000). Em 1998, o uso do MDMA foi proibido no Brasil, de acordo com a Portaria nº 344/1998 da ANVISA que classificou o MDMA pertencente às substâncias da Lista F2 (lista de substâncias psicotrópicas de uso proscrito) (ALMEIDA; SILVA, 2000). Em outubro de 1999, ocorreu a maior apreensão, até então, de *ecstasy* no Brasil: cerca de 170 mil comprimidos foram apreendidos no Aeroporto Internacional de Cumbica, em Guarulhos (FOLHA DE SÃO PAULO, 1999) (Figura 1).

No estado de Santa Catarina, em 2018, cinco laboratórios clandestinos foram desmantelados, um sendo em Palhoça, na grande Florianópolis, o que nos indica que *ecstasy* deixou de ser apenas importado da Europa e passou a ser produzido no país (PERES, 2019). Ainda em Santa Catarina, 39kg de comprimidos de *ecstasy* foram apreendidos em 2019 e em 2021 ocorreu a maior apreensão na história do país: cerca de 230 mil comprimidos de *ecstasy*

foram apreendidos em Imaruí, bem como equipamentos e insumos para a produção de MDMA (LEITÃO, 2019; MALINVERNI, 2021).

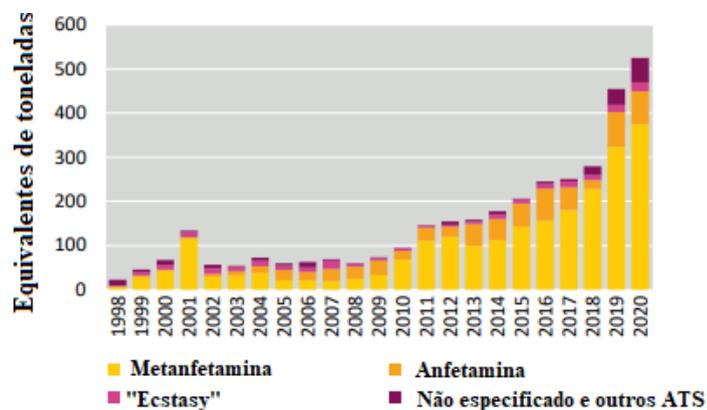
Figura 1 - Contexto histórico do MDMA



Fonte: Elaborado pela autora (2021)

A nível mundial, segundo o Relatório Mundial de Drogas do Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime (UNODC, do inglês United Nations Office on Drugs and Crime), as apreensões de estimulante do tipo *ecstasy* passaram de 12 toneladas em 2018 para 20 toneladas em 2020 (UNODC, 2020, 2022), evidenciando a crescente amplificação, como demonstrado na Figura 2.

Figura 2 – Quantidade globais de estimulantes do tipo anfetaminas, com destaque para o *ecstasy*, apreendidas de 1998 a 2020



Fonte: UNODC, respostas ao questionário do relatório anual (adaptado) (2022)

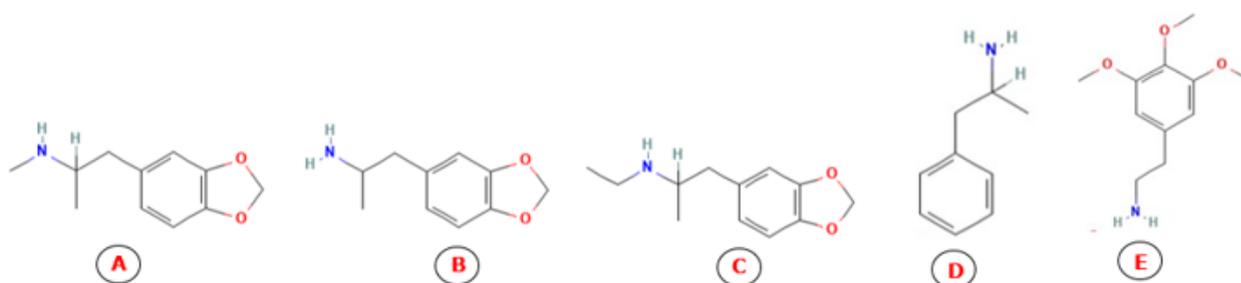
## 1.2 ASPECTOS FÍSICO – QUÍMICOS

*Ecstasy*, como citado anteriormente, é o nome popular dado a uma droga ilícita cujo componente principal comumente é o MDMA (Figura 3A) e/ou seus análogos: MDA (Figura 3B) e MDEA (Figura 3C) (KALANT, 2001; TOGNI et al., 2015).

No Brasil, também é conhecido como “droga do amor” ou “bala” e, em inglês, possui uma infinidade de codinomes, tais como: Adam, Beans, Biscuit, Clarity, Disco Biscuit, E, Eve, Go, Hug Drug, Lover’s Speed, MDMA, Peace, STP, X, XTC, Molly, entre outros (DEA, 2020; GAHLINGER, 2004).

O MDMA, assim como MDA e MDEA, é uma substância psicoativa produzida sinteticamente e possui estrutura química semelhante às anfetaminas (Figura 3D) e às fenilaminas alucinógenas, como por exemplo, a mescalina (Figura 3E). Portanto, o MDMA e seus análogos possuem propriedades tanto estimulantes (derivadas das anfetaminas) quanto alucinógenas (derivadas das feniletilaminas) (FREUDENMANN; SPITZER, 2004; XAVIER et al., 2008).

Figura 3 - Estrutura química do MDMA e seus análogos



(A) 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA); (B) 3,4-metilenodioxianfetamina (MDA); (C) 3,4-metilenodioxietilamfetamina (MDEA); (D) Anfetaminas; (E) Mescalina

Fonte: Retirado do PubChem, elaborado pela autora (2022)

O MDMA contém um carbono quiral em sua estrutura, conferindo isomeria óptica à molécula. Portanto, apresenta as formas R(-)MDMA e S(+)-MDMA. Geralmente, o MDMA é produzido como mistura racêmica, porém os estereoisômeros produzem efeitos distintos, como por exemplo: o isômero R (-) possui propriedades semelhantes à dietilamida do tipo mescalina ou ácido lisérgico (LSD), enquanto que o isômero S (+) assemelha-se à anfetamina (SASSO, 2020).

O *ecstasy* é comumente distribuído na forma de comprimidos de diversas cores, formatos e logotipos que, na teoria, definem o lote (Figura 4A). Porém, comprimidos com o

mesmo logotipo, formato e cor apreendidos de lotes diferentes podem variar quanto à composição química. Ainda, o MDMA é também utilizado na forma de cristais ou pó de cristal (Figura 4B) (ALMEIDA, 2016; CLAUDINO, 2011; DEA, 2020; LAPACHISKE, 2009; SASSO, 2020).

Figura 4- Principais apresentações de MDMA



A: Comprimidos de *ecstasy*; B: pó de cristal de MDMA  
Fonte: PORTAL R7, 2016; VEJA, 2019

Como a produção, distribuição e preparação dos comprimidos de *ecstasy* é ilegal, não há o controle e a garantia de qualidade do produto. Consequentemente, as drogas ilícitas podem conter outras substâncias além do suposto ingrediente ativo, levando ao consumo não intencional de compostos potencialmente perigosos (PALAMAR *et al.*, 2019; SOUTHEY *et al.*, 2020).

Os comprimidos de *ecstasy* podem ser adulterados ou contaminados com outros compostos que podem ser adicionados propositalmente ou de forma não intencional (COLE *et al.*, 2010; DEA, 2020; SANTIAGO; MELO, 2018; SOLIMINI *et al.*, 2017). De forma intencional, substâncias são acrescidas geralmente para aumentar o volume, diluir, ou, ainda, são utilizados compostos que produzem algum efeito farmacológico semelhante aos efeitos causados pelo princípio ativo da droga, podendo potencializá-lo ou somente assemelhar-se a ele (ALCÂNTARA, 2016; COLE *et al.*, 2010; SANTIAGO; MELO, 2018; SOLIMINI *et al.*, 2017).

Outros compostos químicos ou biológicos estão presentes involuntariamente, pois são elementos resultantes dos processos de fabricação e produção, como, por exemplo os precursores e/ou intermediários da síntese das drogas, ou ainda, referentes às técnicas de armazenamento (COLE *et al.*, 2010; SOLIMINI *et al.*, 2017).

Em geral, adulterante refere-se às substâncias farmacologicamente ativas, ou seja, que produzem algum efeito farmacológico nos usuários. Já os diluentes são substâncias inativas, por exemplos os açúcares, que são utilizadas somente para aumentar o volume da droga (COLE

*et al.*, 2010). Por fim, “contaminante” refere-se a subprodutos resultantes do processo de fabricação. Para esta revisão, consideramos adulterantes substâncias farmacologicamente ativas.

Existem vários tipos de adulterantes farmacologicamente ativos:

- Compostos prontamente disponíveis, como paracetamol, aspirina e outros fármacos (SOLIMINI *et al.*, 2017);
- Substâncias que mimetizam ou potencializam os efeitos causados pelo princípio ativo da droga, como por exemplo, a cafeína que possui propriedades estimulantes semelhantes (mas mais brandas) às anfetaminas, cocaína e *ecstasy* (COLE *et al.*, 2010; SOLIMINI *et al.*, 2017);
- Outros psicoestimulantes como a metanfetamina e a cocaína (PECK *et al.*, 2019);
- Por fim, na última década, surgiram as Novas Substâncias Psicoativas (NSP) (SOLIMINI *et al.*, 2017).

As NSP são um grupo complexo e diversificado de análogos estruturais aos compostos psicoativos ilícitos ou controlados. Foram sintetizados modificando ligeiramente a estrutura química de um psicoativo, como o objetivo inicial de ser uma alternativa “legal” capaz de mimetizar os efeitos estimulantes e alucinógenos das drogas primárias. Não obrigatoriamente são novas invenções: o termo “novo” refere-se a substâncias que se tornaram recentemente disponíveis no mercado ilegal que não são controladas pelas leis internacionais de drogas (COCCHI *et al.*, 2020; PECK *et al.*, 2019; SHAFI *et al.*, 2020; TITTARELLI *et al.*, 2015).

Descritas como “crescente epidemia mundial”, as NSP são um desafio tanto para os médicos e sistemas de saúde, quanto para os toxicologistas forenses e políticas de controle de drogas. Em 2015, a UNODC estimou o surgimento de pelo menos uma nova NPS por semana, ano de pico do surgimento das NSP (SHAFI *et al.*, 2020).

Existem diversas classes dentro das NSP como: as piperazinas, catinonas sintéticas, feniletilaminas, triptaminas, arilciclohexilaminas, entre outras, que serão abordadas adiante (PECK *et al.*, 2019; TITTARELI *et al.*, 2015).

### 1.3 PADRÕES DE USO E PERFIL DO USUÁRIO

A grande maioria dos usuários de *ecstasy* são jovens adultos, com boa formação escolar, inseridos no mercado de trabalho, pertencentes às classes sociais privilegiadas e comumente poliusuários de drogas (CLAUDINO, 2011; COSTA *et al.*, 2009; FREITAS; SALAZAR, 2020; UNODC, 2021; XAVIER *et al.*, 2008). Como o *ecstasy* é consumido

principalmente em *raves* e casas noturnas, o padrão de consumo recreativo é majoritariamente em grupo (ALMEIDA, SILVA, 2000).

A principal via de administração do *ecstasy* é através da ingestão oral de comprimidos, cápsulas ou pó de cristal, mas ainda é possível inalar os comprimidos macerados, fumá-los ou injetá-los (ROPERO-MILLER; GOLDBERGER, 1998; GUERRA, 2012; UNODC, 2014).

A dose utilizada de forma recreativa varia de 70 a 150mg, no entanto, o consumo de *ecstasy* está ligado a padrões de autoadministração intensivos, chamados de “empilhamento”, quando o usuário ingere vários comprimidos de uma só vez, e “reforço”, que é tomar comprimidos repetidamente durante a noite, a fim de reforçar e/ou manter a intensidade dos efeitos desejados (FREITAS; SALAZAR, 2020; LAPACHINSKE, 2004).

Essas técnicas podem aumentar o risco de toxicidade, uma vez que modificam os efeitos farmacológicos do MDMA observados após uma dose única. Além disso, o usuário está sob o risco de consumir um produto adulterado, sem o conhecimento sobre as demais substâncias, suas concentrações, os efeitos e riscos causados (KONING *et al.*, 2021).

#### 1.4 TOXICOCINÉTICA

Como citado anteriormente, a principal via de administração do *ecstasy* é a oral, através da ingestão de comprimidos ou pó de cristal. Quando administrado por essa via, a absorção ocorre no trato gastrointestinal (KALANT, 2001; SCHENKE; NEWCOMBE, 2018). De forma geral, para doses moderadas, isto é, 75 a 100mg de MDMA, o início dos efeitos psicoestimulantes ocorrem entre 20 a 60 minutos após a ingestão dos comprimidos e podem persistir durante duas a quatro horas (CLAUDINO, 2011; XAVIER, *et al.*, 2008).

O MDMA é uma substância lipossolúvel, com pKA aproximadamente de 9,9 e baixo peso molecular, portanto, atravessa facilmente membranas plasmáticas e as barreiras hematoencefálica e placentária, disseminando-se por todos os tecidos (LAPACHINSKE, 2004; PONTES, 2009; XAVIER *et al.*, 2008). Apresenta baixa porcentagem de ligação às proteínas plasmáticas (inferior a 20%), por isso também, o MDMA difunde-se com facilidade do plasma para o compartimento extracelular, apresentando um grande volume de distribuição (PONTES, 2009).

A maior parte da dose de MDMA consumida, é excretada por via renal na forma inalterada, ou seja, sem ter sofrido biotransformação. O restante sofre reações de biotransformação hepática, através do sistema microsomal CYP450, sendo a CYP2D6 a principal enzima neste processo (KALANT, 2001; XAVIER *et al.*, 2008). O MDMA é

biotransformado de forma não linear, portanto, pequenos aumentos na dose utilizada causam elevação desproporcional na sua concentração plasmática (SCHENKE; NEWCOMBE, 2018).

Além da CYP2D6, outras isoformas do citocromo P450 estão envolvidas neste processo e saturam-se com concentrações relativamente baixas da droga, resultando em um aumento de MDMA nas concentrações cerebrais e sanguíneas, conseqüentemente elevando o risco de toxicidade a cada pequeno aumento na dose (DANFORTH et al., 2016; KALANT, 2001; XAVIER *et al.*, 2008).

Além disso, alguns dos produtos de biotransformação produzidos, por exemplo MDA, são farmacologicamente ativos. A MDA tem uma meia-vida aproximadamente de 16 a 38h, portanto, a duração da ação dos efeitos pode até ser maior do que a duração do próprio MDMA no corpo (KALANT, 2001).

A eliminação do MDMA é considerada lenta, pois a meia-vida de eliminação é de 7 a 8h, necessitando de cerca de 5 meia-vidas, aproximadamente 40 horas, para eliminar mais de 95% da substância do organismo (KALANT, 2001). A lentidão para eliminar completamente o MDMA do organismo e o fato de que a MDA é farmacologicamente ativa e com meia vida relativamente longa, pode explicar o porquê de os usuários sentirem os efeitos adversos por até dois dias depois do uso (KALANT, 2001).

## 1.5 TOXICODINÂMICA E QUADRO CLÍNICO

O mecanismo de ação do MDMA sobre o sistema nervoso central (SNC) ainda não foi totalmente esclarecido. O que se sabe é que o MDMA interfere em três neurotransmissores: serotonina (5-HT), dopamina (DA) e noradrenalina (NA), sendo a 5-HT o principal (KALANT, 2001; PONTES, 2009; SCHENKE; NEWCOMBE, 2018).

O MDMA age como agonista indireto da 5-HT, promovendo um rápido aumento na concentração deste neurotransmissor por diferentes mecanismos. Além disso, também estimula a liberação de 5-HT na fenda sináptica e diminui a recaptção na membrana pré-sináptica, devido a sua capacidade de ligar-se ao transportador pré-sináptico de serotonina (SERT), bloqueando-o. Ainda, ocorre o bloqueio da enzima monoaminoxidase A (MAO A), responsável pelo metabolismo de 5-HT e a inibição da recaptção da DA e NA (KALANT, 2001; XAVIER *et al.*, 2008; PONTES 2009; SCHENKE; NEWCOMBE, 2018).

Por outro lado, o MDMA reduz a atividade da enzima triptofano hidroxilase (TPH), essencial na síntese de 5-HT, resultando em um período de depleção antes de voltar aos níveis normais. Por fim, após o consumo de MDMA, há aumento nas concentrações sanguíneas de cortisol e do hormônio antidiurético (ADH) (XAVIER *et al.*, 2008).

Os mecanismos de ação do MDA e do MDEA são semelhantes aos do MDMA, porém a afinidade do MDA para ligar-se aos receptores de 5-HT é aproximadamente dez vezes maior. Consequentemente, os efeitos alucinógenos são mais intensos, como alterações na percepção visual, visões de olhos fechados e alucinações leves (OERI, 2020).

Os efeitos desejados pelos usuários são descritos como entactogênicos, que é um estado emocional agradável, com aumento da sociabilidade, extroversão e comunicação, sensação de intimidade e bem-estar. Além de aumento acentuado da vigília, acréscimo da resistência e da energia, excitação sexual, sensação de tempo distorcida, diminuição da fome, aumento da sede, euforia (DA COSTA *et al.*, 2009; KALANT, 2001; PARROT, 2012; SCHENKE; NEWCOMBE, 2018; XAVIER *et al.*, 2008).

Os efeitos adversos da ingestão de MDMA resultam de sobrecarga simpática e incluem: taquicardia, midríase, diaforese, tremor, hipertensão, arritmias, parkinsonismo, nistagmo, retenção urinária e tensão muscular, ocasionando bruxismo (KALANT, 2001; SCHENKE; NEWCOMBE, 2018; XAVIER *et al.*, 2008). Outros efeitos tóxicos agudos descritos na literatura são: náuseas, vômitos, xerostomia, sensação súbita de frio ou calor, irritabilidade, ansiedade, depressão, insônia, delírio e episódios psicóticos com alucinações (KALANT, 2001; PONTES, 2009; SCHENKE; NEWCOMBE, 2018).

O MDMA tem elevado potencial tóxico e um dos sintomas mais importantes da toxicidade aguda é a hipertermia, que é a elevação da temperatura corporal, devido aos exercícios excessivos e à reposição de líquidos de forma inadequada. Além disso, os neurotransmissores 5-HT e a DA liberados pelo MDMA estão envolvidos no controle central da termorregulação, conservando e gerando calor (GHAFARI-RAFI *et al.*, 2020; XAVIER *et al.*, 2008).

Para evitar a desidratação, muitos usuários de MDMA ingerem grande quantidade de líquido, no entanto, quando associado aos níveis elevados de ADH, decorrentes do uso de *ecstasy*, pode resultar em hiponatremia, que é a diminuição na concentração de sódio no sangue. Consequentemente, os usuários podem apresentar sintomas como confusão, convulsões e delírios, podendo evoluir para coma e morte (FARIA *et al.*, 2020; XAVIER *et al.*, 2008).

Outra complicação grave é a síndrome serotoninérgica, resultante da estimulação excessiva dos receptores serotoninérgicos. É caracterizada por confusão, diaforese, diarreia, instabilidade cardiovascular, aumento do tônus e rigidez muscular, tremores e mioclonia. Ainda, pode ocasionar rabdomiólise, insuficiência renal aguda, insuficiência hepática, síndrome do desconforto respiratório do adulto, coagulopatia e morte (CINTRA; RAMOS, 2012; STILMANT *et al.*, 2022; XAVIER *et al.*, 2008).

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Relatar, através de uma revisão de escopo, quais são os principais adulterantes encontrados em amostras de comprimidos do tipo *ecstasy* e as consequências aos usuários.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Elencar os principais adulterantes relatados na literatura;
- Descrever as propriedades toxicodinâmicas dos adulterantes encontrados;
- Discutir as possíveis consequências da exposição aos adulterantes na saúde dos usuários;
- Debater medidas educativas para promover a redução de danos.

### 3 METODOLOGIA

O presente estudo foi delineado como uma revisão de escopo. Essa metodologia é amplamente utilizada na área das ciências da saúde com a finalidade de sintetizar e de disseminar os resultados de estudos a respeito de um assunto (FERRAZ; PEREIRA; PEREIRA, 2019).

O objetivo de uma análise de escopo é mapear, por meio de um método rigoroso e transparente, o estado da arte em uma área temática, pretendendo fornecer uma visão descritiva dos estudos revisados, sem avaliá-los criticamente ou sumarizar evidências de diferentes investigações, como ocorre em uma revisão sistemática (FERRAZ; PEREIRA; PEREIRA, 2019).

O primeiro passo foi identificar e elaborar a questão que serve de guia para a pesquisa: “Quais são os adulterantes encontrados em comprimidos de *ecstasy* e os potenciais riscos à saúde dos usuários?”.

O próximo passo foi a definição das bases de dados onde foi efetuada a pesquisa e, para esta revisão, foram utilizadas bases de dados eletrônicas. Em um primeiro momento, as bases de dados escolhidas foram: Medline/Pubmed, Scopus, *Web of Science*, Scielo, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e LILACS. No entanto, devido à ausência de artigos dentro da temática proposta utilizando os descritores abaixo descritos, as plataformas Scielo e LILACS não foram utilizadas.

A fim de estabelecer a melhor estratégia de busca, foi realizado um levantamento das palavras-chaves mais frequentes em pesquisas dentro da temática e analisado os descritores *MeSH & DeCS*. Sendo assim, com base nos objetivos propostos foram elencadas as seguintes combinações:

- Bloco 1: “ecstasy”, “3,4-methylenedioxymethamphetamine” e “designer drugs”;
- Bloco 2: “adulterants”, “additives”, “variability composition”, “adulter”, “purity”, “adulteration”, “chemical profiling”.

Entre as palavras dos blocos foi utilizado o operador booleano *OR* e entre os blocos, o operador *AND*. Ainda foi utilizado *NOT* para “*crystal forms*”, para excluir os artigos que tratam somente do pó de cristal de MDMA.

Após a obtenção de todos os artigos resultantes da pesquisa, estes foram salvos em PDF e importados para o *Mendeley*® (um *software* gerenciador de referências), que auxiliou na exclusão das referências duplicadas. Após esta etapa, os artigos foram triados através da leitura

de todos os títulos e com base nos parâmetros de inclusão e de exclusão expostos abaixo, foram selecionados para a próxima etapa.

Critérios de inclusão:

- Estudos empíricos, realizados em qualquer país, com análise dos comprimidos do tipo *ecstasy*;
- Artigos disponíveis na íntegra e redigidos somente nos idiomas inglês ou português;
- Estudos com data inicial limite de janeiro de 2010 a julho de 2021.

Critérios de exclusão:

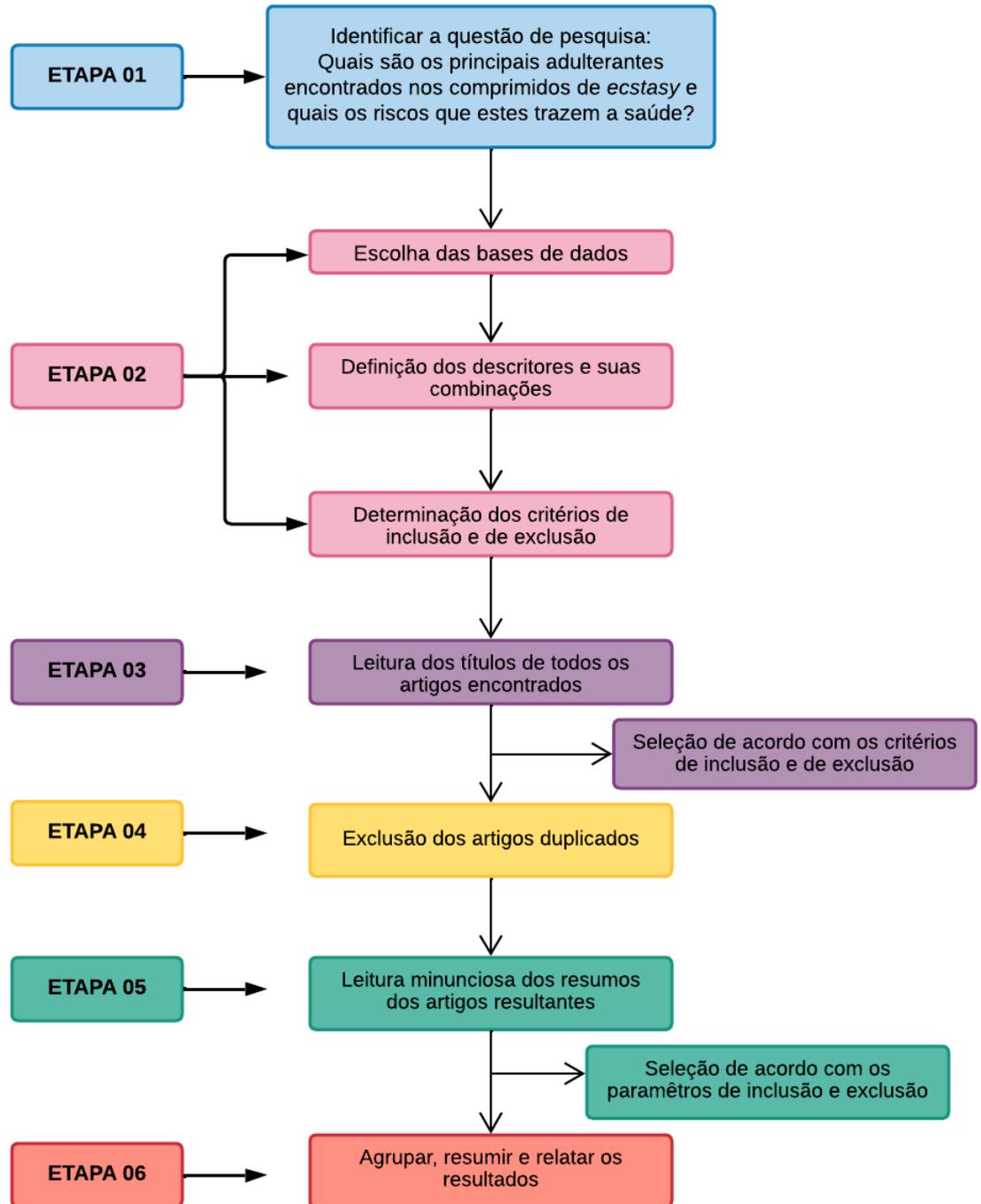
- Teses e dissertações;
- Editoriais de revistas;
- Artigos que abordem outras substâncias além dos componentes do *ecstasy* e seus adulterantes;
- Pesquisas relacionadas ao perfil do usuário;
- Artigos que discorrem apenas do uso recreacional ou terapêutico dos comprimidos de *ecstasy*;
- Pesquisas que tratam somente dos contaminantes, excluindo os adulterantes do contexto abordado.
- Trabalhos que analisem os cristais de MDMA e não os comprimidos de *ecstasy*.

Em um segundo momento, foi realizada a leitura minuciosa dos resumos visando identificar os manuscritos potencialmente elegíveis para a revisão. Nos casos de dúvidas sobre a inserção de alguma pesquisa, foi discutido com a pesquisadora orientadora.

A última etapa consistiu em ler na íntegra os estudos eleitos a fim de coletar, analisar e discutir os dados obtidos, e assim, finalmente incorporá-los na apresentação dos resultados. Os resultados foram organizados em tabelas contendo título, autores, ano e local de publicação, revista, adulterantes relatados, quantidade de comprimidos adulterados e comprimidos constituídos somente com MDMA ou MDA.

A Figura 5 traz um fluxograma representativo das etapas metodológicas que foram seguidas.

Figura 5 - Fluxograma que indica a estrutura metodológica



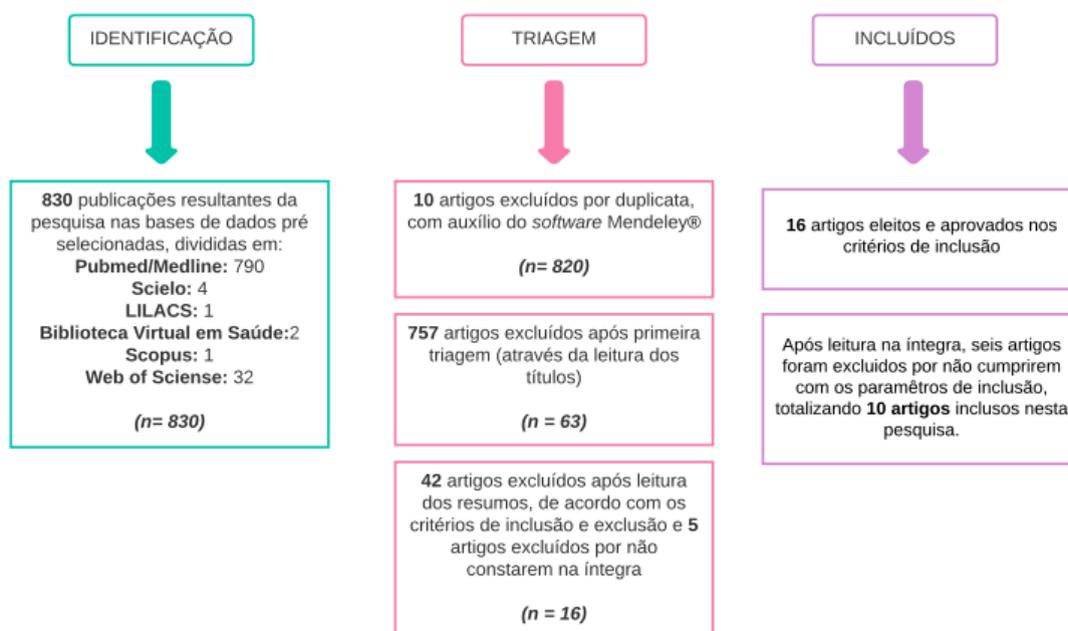
Fonte: Elaborado pela autora (2021)

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 IDENTIFICAÇÃO DOS ESTUDOS SELECIONADOS

A partir dos parâmetros estabelecidos e da estratégia de busca empregada, foram obtidos um total de 830 artigos. O número de artigos obtidos em cada base de dados foi detalhado na Figura 6, bem como todo procedimento de triagem realizado e o total de publicações identificadas em cada etapa deste processo, considerando os critérios de inclusão e exclusão.

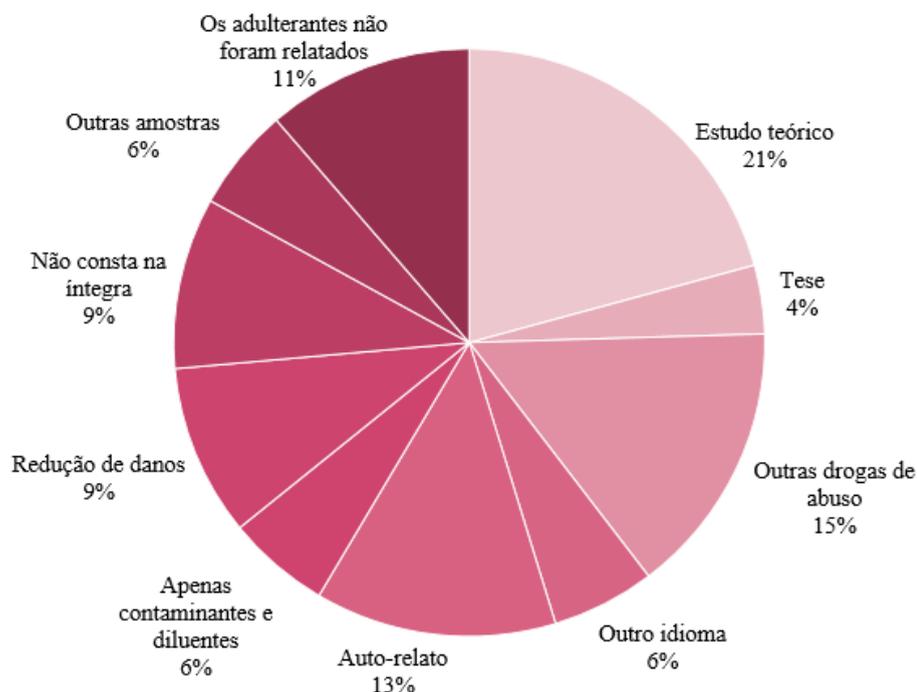
Figura 6 - Diagrama de identificação dos estudos contidos nesta revisão



Fonte: Elaborado pela autora (2022)

Referente aos 53 manuscritos excluídos (42 após a leitura dos resumos + 5 que estavam indisponíveis + 6 após a leitura na íntegra), estes violaram os critérios de inclusão dispostos na Figura 7. Os principais fatores que levaram a exclusão de artigos foram o tipo de estudo (teórico) e os métodos de análise, como, por exemplo, pesquisas que utilizaram urina e/ou cabelo como amostra (e não os comprimidos), bem como as que identificaram os adulterantes somente a partir de reações colorimétricas, sem testes confirmatórios.

Figura 7– Perfil da exclusão de artigos por critério de inclusão não cumprido



Fonte: Elaborado pela autora (2022)

Todos os estudos selecionados encontram-se listados no Apêndice A, dispostos em ordem cronológica, contendo os seguintes aspectos que foram considerados importantes para a discussão: título, autores, ano e local de publicação, revista e, por fim, os adulerantes encontrados.

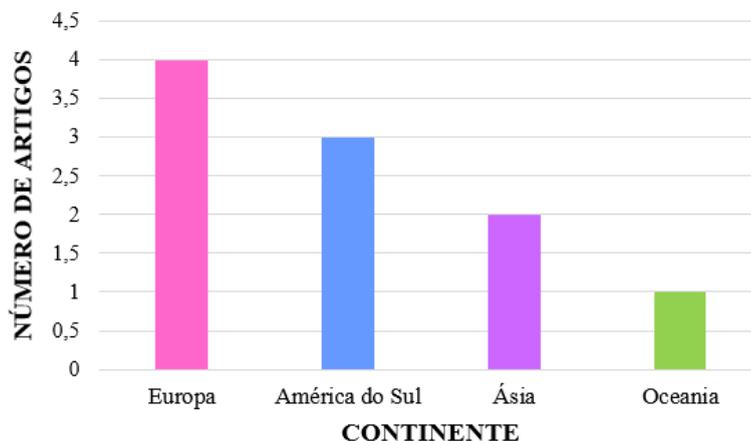
#### 4.2 ANÁLISE GERAL

Com base na análise geral, é possível observar que as revistas *Journal of Forensic Sciences* e *Journal of Psychopharmacology* publicaram a maior parte dos artigos, totalizando dois por revista. Todos os demais estudos (06) foram publicados em revistas diversificadas.

Se tratando do local de publicação, separados por continente, a maior parte dos estudos foi produzida na Europa (Figura 8), totalizando quatro artigos, seguido da América do Sul, Ásia e Oceania.

Esse achado pode ser justificado com o fato de que na Europa, o número de apreensões e de laboratórios clandestinos produtores de *ecstasy* permanece em crescente aumento desde 2009, tornando-a um dos maiores produtores e exportadores de MDMA do mundo (EMCDDA, 2019, 2020). Portanto, estudar e identificar a composição dos comprimidos é imprescindível para o direcionamento de políticas públicas.

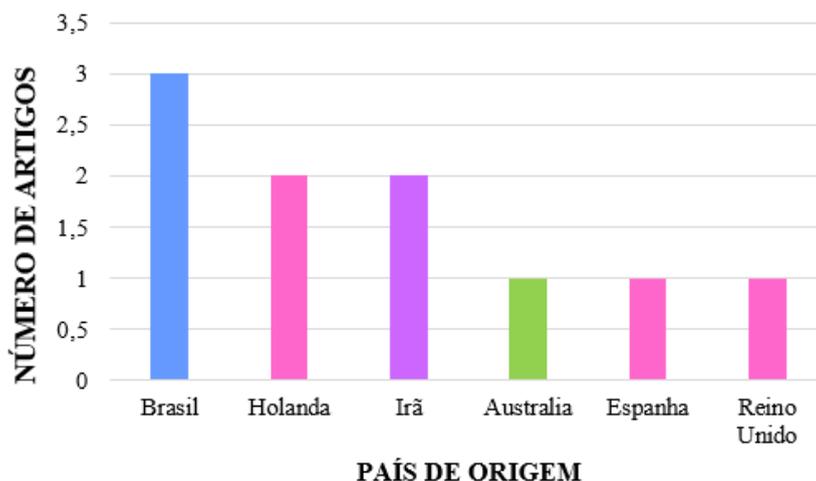
Figura 8– Continente de origem das publicações dos artigos selecionados



Fonte: Elaborado pela autora (2022)

Dentro da Europa o país que se destacou foi a Holanda, com dois artigos publicados (Figura 9), o que denota que a droga é relativamente bem estudada no país. Uma possível justificativa para este interesse é o elevado consumo de *ecstasy*, cerca do dobro da média europeia. Desse modo, é essencial estudar a variabilidade química dos comprimidos e os riscos que estes trazem à saúde do usuário (AMSTERDAM, VAN *et al.*, 2020; RAMAEKERS *et al.*, 2020).

Figura 9 – País de origem das publicações dos artigos selecionados



Fonte: Elaborado pela autora (2022)

Dentre os países, o Brasil está em evidência com três pesquisas publicadas (Figura 9). Tendo em vista que o consumo e a produção de *ecstasy* no país também estão em evidente crescimento, pesquisar e compreender a variabilidade na composição dos comprimidos é

significativo, pois além de poder auxiliar na toxicologia de emergência, esta investigação é importante na inteligência policial (BRASIL, 2020; TOGNI *et al.*, 2015).

A identificação dos adulterantes pode auxiliar na identificação de fontes de produção, distribuição, origem e a rota das drogas ilícitas, contribuindo com maiores apreensões e desmantelamentos dos laboratórios produtores de *ecstasy*, conseqüentemente, na redução do tráfico (LAPACHINSKI *et al.*, 2004; ALCÂNTERA, 2016).

Um exemplo é a polícia federal brasileira que publicou o Relatório de Drogas Sintéticas de 2019 constando que, além do aumento de apreensões de pó e de comprimidos de MDA, houve também a detecção da substância MMDPPA, que é um intermediário na síntese de MDA. Sendo assim, baseado nessas informações, pode-se sugerir que o Brasil se tornou produtor de MDA (BRASIL, 2020).

Referente aos anos das publicações e de acordo com os critérios de inclusão desta pesquisa, o estudo mais antigo foi publicado em 2010 e o mais recente, em 2020, o que possibilita comparar os principais adulterantes encontrados em uma década. Os anos de 2011 e 2019 foram os com mais publicações: três e duas, respectivamente, conforme demonstrado na Tabela 1. Não houve variação significativa entre os anos das publicações.

Tabela 1 – Ano de publicação dos artigos selecionados

Ano de publicação	Quantidade de artigos publicados
2010	1
2011	3
2015	1
2016	1
2018	1
2019	2
2020	1

Fonte: Elaborado pela autora (2022)

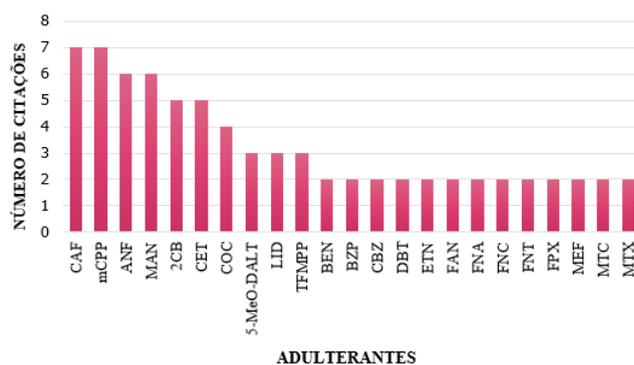
#### 4.3 PERFIL DOS ADULTERANTES ENCONTRADOS NOS COMPRIMIDOS DE *ECSTASY*

A partir da leitura dos artigos incluídos na presente revisão, foi possível realizar o levantamento dos adulterantes encontrados em amostras de comprimidos do tipo *ecstasy*. Uma ampla variedade de substâncias foi detectada, totalizando 95. Todos os adulterantes citados nos artigos incluídos nesta revisão estão listados no Apêndice B organizados por ordem alfabética.

Posteriormente, verificou-se os adulterantes mais citados entre os artigos, ou seja, os que mais se repetiram dentre as 10 pesquisas selecionadas. Para definir os principais a serem abordados nesta revisão, optou-se pelo critério de, no mínimo, duas citações. Deste modo, após realizada a contagem, foram obtidos um total de 25 adulterantes.

Conforme pode ser observado abaixo (Figura 10), a cafeína e a meta-clorofenilpiperazina (mCPP) foram os principais adulterantes relatados, ambos presentes em 70% dos estudos analisados. Seguido pela anfetamina (60%), metanfetamina (60%), 2CB (50%), cetamina (50%) e a cocaína (40%). Posteriormente têm-se os adulterantes N,N-dialil-5-metoxi-triptamina (5-MeO-DALT), 3-trifluorometilfenilpiperazina (TFMPP) e lidocaína, citados em 30% das pesquisas. Por fim, as demais substâncias (15) foram descritas em apenas dois estudos (representando 20%).

Figura 10 – Principais adulterantes relatados de acordo com o número de citações nos artigos incluídos nesta revisão

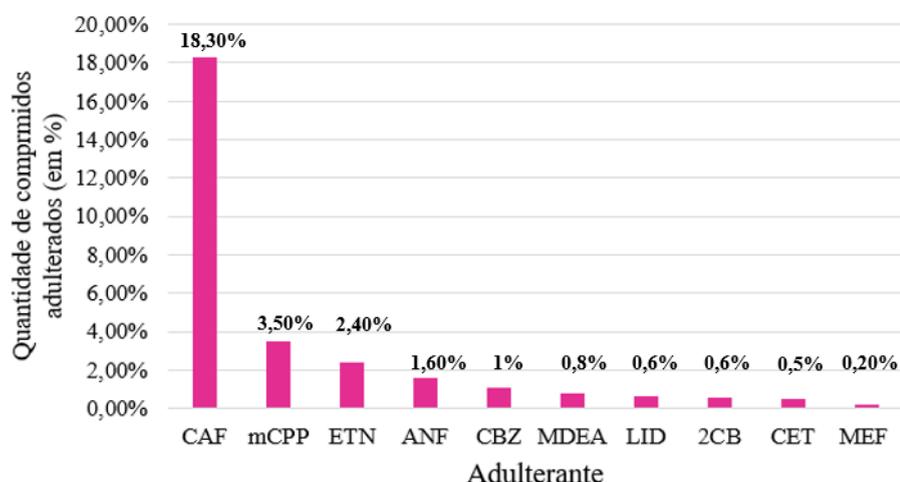


Fonte: Elaborado pela autora (2022)

(CAF: Cafeína; mCPP: Meta-clorofenilpiperazina; ANF: Anfetamina; MAN: Metanfetamina; 2CB: 2-(4-bromo-2,5-dimetoxifenil)etanamina; CET: Cetamina; COC: Cocaína; 5-MeO-DALT: N,N-dialil-5-metoxi-triptamina; LID: Lidocaína; TFMPP: 3-trifluorometilfenilpiperazina; BEN: Benzocaína; BZP: Benzilpiperazina; CBZ: Clobenzorex; DBT: Dibutilona; ETN: Etilona; FAN: 4-fluoroanfetamina; FNA: Fenacetina; FNC: Fenciclidina; FNT: Fenetilamina; FPX: Fenproporex; MEF: Mefedrona; MTC: Metoclopramida; MTX: Metoxetamina).

Entretanto, ao analisar a totalidade de comprimidos adulterados (n= 523 mil), isto é, somando os comprimidos adulterados por cada adulterante relatado em todos os artigos selecionados, é possível observar uma mudança no *ranking* de substâncias mais utilizadas (Figura 11).

Figura 11 – Principais adulterantes relatados de acordo com a quantidade de comprimidos adulterados



Fonte: Elaborado pela autora (2022)

(CAF: Cafeína; mCPP: Meta-clorofenilpiperazina; ETN: Etilona; ANF: Anfetamina; CBZ: Clobenzorex; MDEA: Metildietanolamina; LID: Lidocaína; 2CB: 2-(4-bromo-2,5-dimetoxifenil)etanamina; CET: Cetamina; MEF: Mefedrona).

A cafeína foi a principal substância utilizada, estando presente em 18,30% de uma amostragem total de 523 mil comprimidos analisados (Figura 11). Já a mCPP, relatada em 70% dos artigos (como a cafeína), foi detectada em apenas 3,50% do total de comprimidos.

Além disso, ao comparar os gráficos anteriores, percebe-se que a metanfetamina, que está em quarto lugar como adulterante mais comum de acordo com o número de citações nos artigos (Figura 10), na verdade, não está nem entre os dez primeiros quando passamos a analisar a quantidade de comprimidos adulterados (Figura 11).

Outro ponto interessante é que substâncias como a etilona, Clobenzorex® e MDEA, citadas em apenas 20% das pesquisas, passam a estar entre os dez adulterantes principais, o que nos indica que a quantidade de comprimidos adulterados foi alta, mesmo sendo identificados em somente dois estudos.

A mCPP foi um dos adulterantes majoritários sobretudo na Europa, nos estudos realizados na Holanda e Espanha. Isso deve-se ao fato de que, entre 2008 e 2009, houve uma escassez de MDMA nos mercados europeus. Consequentemente, os comprimidos de *ecstasy* apresentaram aumento na adulteração, principalmente com as piperazinas, tendo sido a mCPP a mais utilizada (BOSSONG *et al.*, 2010; BRUNT *et al.*, 2011; EMCDDA, 2016; VIDAL GINÉ *et al.*, 2016).

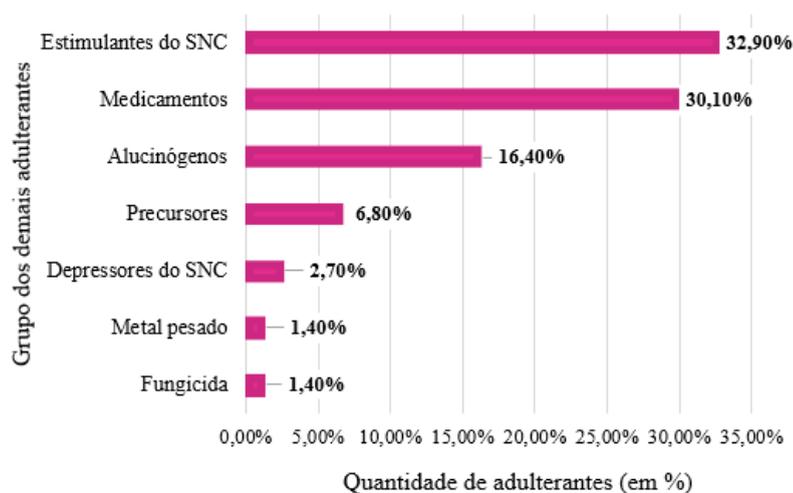
Já a cafeína foi o principal adulterante utilizado no Brasil. Em uma amostra de mais de 498 mil comprimidos de *ecstasy* apreendidos pelas polícias brasileiras, a cafeína foi detectada

em 19% dos comprimidos, geralmente associada a outras substâncias psicoativas. Uma das razões para a cafeína ser comumente utilizada para adulteração é que, além de apresentar propriedades psicoestimulantes que mimetizam (em menor grau) os efeitos do MDMA, a cafeína é legalizada, mais barata e mais facilmente disponível do que outras drogas ilícitas (COLE *et al.*, 2010; GINE *et al.*, 2016; SOLIMINI *et al.*, 2017; TOGNI *et al.*, 2015). O MDMA foi o único constituinte em cerca de 52% dos comprimidos analisados.

Os demais adulterantes relatados condizem com a literatura. Em Taiwan, 180 comprimidos vendidos como *ecstasy* foram analisados e detectou-se a presença de cafeína, metanfetamina, MDEA, anfetamina, cetamina e MDA (TENG *et al.*, 2006). Ademais, as substâncias 2CB e outras catinonas, cetamina, TMFPP, mCPP, benzilpiperazina (BZP) e anfetamina foram descritas nos relatórios internacionais de drogas, juntamente com a eutilona, PMA e PMMA, mas estas não foram encontradas nos artigos da presente revisão (EMCDDA, 2016; UNODC, 2021, 2022).

Além disso, é importante ressaltar que há uma grande quantidade e variedade de outros adulterantes, cerca de setenta e três substâncias, que produzem efeitos farmacológicos, porém não serão abordados, uma vez que se apresentaram pouco frequente, ou seja, verificou-se sua citação em apenas uma pesquisa. Estes adulterantes foram divididos de acordo com o grupo a qual pertencem, conforme elucidado abaixo (Figura 12).

Figura 12 – Classificação dos demais adulterantes



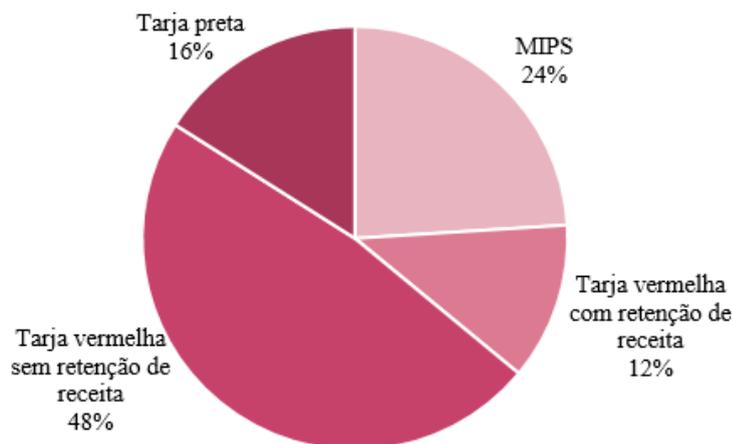
(SNC: Sistema nervoso central)

Fonte: Elaborado pela autora (2022)

Dentre os 73 adulterantes, a principal categoria observada foram os psicoestimulantes (32,90%), que abrangeu diferentes compostos do tipo anfetamínico, catinonas e piperazinas (excluindo os citados na Figura 10). Seguido por 30% de medicamentos de diferentes classes

farmacológicas e mecanismos de ação. A fim de expô-los de forma resumida, os medicamentos foram agrupados em isentos de prescrição (não tarjados) e tipo de tarja (Figura 13).

Figura 13 – Classificação dos medicamentos utilizados para adulterar comprimidos do tipo *ecstasy* de acordo com o tipo de prescrição, segundo a ANVISA e o Ministério da Agricultura



Fonte: Elaborado pela autora (2022)

(MIPS: Medicamentos Isentos de Prescrição)

Como observado, os medicamentos tarjados sem retenção de receita foram os principais utilizados para adulterar comprimidos do tipo *ecstasy* (48%). Foram descritos anti-histamínicos, anti-inflamatórios não esteroidais, relaxantes musculares, corticoides, dentre outros.

Vale mencionar que no grupo dos medicamentos com tarja preta há o fentanil, um potente analgésico opióide, 100 vezes mais potente do que a morfina e que causou milhares de mortes nos Estados Unidos nos últimos anos (PALAMAR *et al.*, 2019; PIRES *et al.*, 2000; SANTOS, 2011). Já no grupo dos tarjados com retenção de receita, há a acepromazina, medicamento utilizado como pré-anestésico na medicina veterinária (FANTONI *et al.*, 1999). Por fim, no grupo dos MIPS há o dextrometorfano, um antitussígeno de venda livre seguro e eficaz em doses terapêuticas, porém em doses elevadas causa efeitos dissociativos, tornando-o atraente para o uso abusivo (SILVA; DINIS-OLIVEIRA, 2020).

Portanto, ainda que estes adulterantes não sejam abordados de forma pormenorizada na presente revisão, cabe destacar que essas substâncias podem apresentar efeitos indesejáveis e consequências à saúde dos usuários, uma vez que se tratam de componentes ativos.

#### 4.4 MECANISMOS DE AÇÃO E EFEITOS INDESEJÁVEIS DOS PRINCIPAIS ADULTERANTES

Os vinte e cinco principais adulterantes (listados na Figura 10) serão abordados de acordo com o grupo ao qual pertencem (Figura 13).

Figura 14 – Grupo dos adulterantes



Fonte: Elaborado pela autora (2022)

##### 4.4.1 Alucinógenos

Os alucinógenos ou “psicodélicos” são compostos que alteram a consciência e que podem ser naturais ou sintéticos. Historicamente, eram utilizados principalmente em rituais religiosos, no entanto, a prática difundiu-se para o uso recreativo. Os psicodélicos podem ser divididos em: alucinógenos clássicos, dissociativos e entactogênicos (KELMENDI *et al.*, 2022; NIDA, 2021; WATERS, 2021).

##### 4.4.1.1 Clássicos

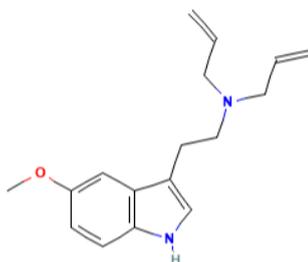
Essa classe produz profundas alterações na percepção sensorial, no humor e pensamento, incluindo experiências subjetivas da realidade. Os alucinógenos clássicos exercem seus efeitos através do sistema serotoninérgico e são subdivididos em três grupos: triptaminas, lisergaminas (um subgrupo das triptaminas) e as fenetilaminas (BAUMEISTER *et al.*, 2014; BOGENSCHUTZ; POMMY, 2012; CSÁSZÁR-NAGY; KAPÓCS; BÓKKON, 2019).

O grupo das lisergaminas não será abordado, uma vez que seus componentes não estão dentre os principais adulterantes de comprimidos do tipo *ecstasy* encontrados nesta revisão.

#### 4.4.1.1.1 Triptaminas: 5-MeO-DALT

A triptamina é um alcaloide monoamina encontrado em plantas e fungos que possui estrutura química semelhante a 5-HT. Existem mais de 57 triptaminas, porém o 5-MeO-DALT (Figura 15) foi o único desta classe descrito na presente revisão como principal adulterante de comprimidos do tipo *ecstasy*, presente em 60% das pesquisas avaliadas (CORKERY *et al.*, 2012; EMCDDA, 2022; MALACA *et al.*, 2020).

Figura 15 – Estrutura química do 5-MeO-DALT



Fonte: Retirado do PubChem (2022)

Há pouca informação sobre o mecanismo de ação do 5-MeO-DALT, no entanto, sabe-se que essa substância demonstrou ser um inibidor competitivo de SERT, aumentando a liberação de 5-HT e inibindo a sua recaptação, potencializando a atividade serotoninérgica (CORKERY *et al.*, 2012).

Vasoconstrição, aumento da pressão arterial, taquicardia, dor de cabeça, sudorese, midríase, bruxismo, náusea, ansiedade e amnésia retrógrada são os efeitos adversos relatados por usuários de 5-MeO-DALT. Alguns casos fatais não foram ocasionados por *overdose*, mas sim devido aos potentes efeitos alucinógenos que resultam em comportamentos irracionais e extremamente perigosos (CORKERY *et al.*, 2012; MALACA *et al.*, 2020; TITTARELLI *et al.*, 2015).

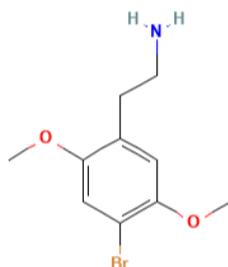
#### 4.4.1.1.2 Fenetilaminas: 2CB

As fenetilaminas são uma classe abundante com mais de cem moléculas divididas em subgrupos de acordo com a estrutura química. Um desses subgrupos é chamado de “drogas 2C” (COCCHI *et al.*, 2020; EMCCDA, 2022; PAPASEIT *et al.*, 2018; STOLLER *et al.*, 2017)

No grupo “drogas 2C” encontra-se a substância 2CB (Figura 16), relatada em 60% dos artigos revisados. O mecanismo de ação consiste em inibir NET e SERT, mimetizando os efeitos psicoestimulantes e entactogênicos do MDMA. Além disso, produz seus efeitos

alucinógenos por ser agonista dos receptores de 5-HT (PAPASEIT *et al.*, 2018; STOLLER *et al.*, 2017).

Figura 16 – Estrutura química da 2CB



Fonte: Retirado do PubChem (2022)

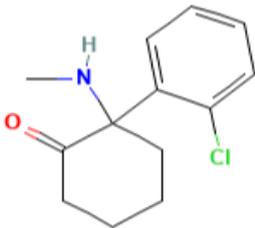
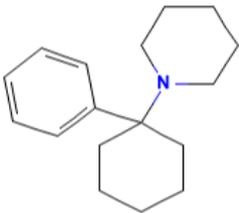
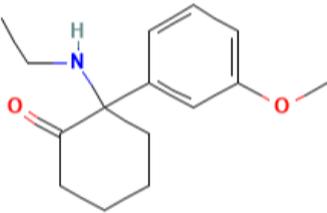
Os efeitos adversos relatados são alucinações desagradáveis, taquicardia, hipertensão, hipertermia, tremores, sudorese e dificuldade em focar. Os efeitos residuais podem persistir por até 48h e incluem insônia e a recorrência involuntária da experiência (“*flashbacks*”). Além disso, pode ocorrer síndrome de delírio agitado em casos de intoxicações, eventualmente ocasionando parada cardiorrespiratória (NUGTEREN-VAN *et al.*, 2015; STOLLER *et al.*, 2017).

#### 4.4.1.2 Dissociativos: cetamina, fenciclidina (PCP) e metoxetamina

Os dissociativos são assim chamados por ocasionarem um efeito comum aos usuários: a desconexão do indivíduo de seu entorno, decorrente, principalmente, do antagonismo não competitivo do receptor N-metil-D-aspartato (NMDAR). Inclui-se nesta classe as arilciclohexilaminas: cetamina, descrita em 50% dos estudos, fenciclidina (PCP) e a metoxetamina, ambas presentes em 20%. (BATES; TRUJILLO, 2021; MORRIS; WALLACH, 2014). As estruturas químicas e os principais efeitos indesejáveis estão descritos na tabela abaixo.

Tabela 2 - Efeitos indesejáveis das arilciclohexilaminas

Alucinógeno dissociativo	Estrutura química	Efeitos adversos e quadro de intoxicação
--------------------------	-------------------	--

Cetamina	 <p>Retirado do PubChem (2022)</p>	Efeitos psicotomiméticos à esquizofrenia, despersonalização, alterações nas percepções corporais, deficiências na propriocepção, amnésia, falta de atenção, dificuldade na fala, paranoia, taquicardia, dor no peito, palpitações, paralisia temporária, visão turva (HIGGINS <i>et al.</i> , 2016).
Fenciclidina	 <p>Retirado do PubChem (2022)</p>	Efeitos psicotomiméticos à esquizofrenia, taquicardia, hipertensão, nistagmo, rabdomiólise aguda, mioglobinúria, convulsão, perda de memória, hipertermia, tontura, agitação, despersonalização, alterações de humor, irritabilidade, explosões de agressividade (BERTRON <i>et al.</i> , 2018).
Metoxetamina	 <p>Retirado do PubChem (2022)</p>	Ansiedade, pânico, agitação profunda, comportamento violento, desmaios, desorientação, amnésia, estado catatônico, ataxia cerebral, midríase, dificuldade para falar, tremor, vertigem, insônia, taquicardia, hipertensão, depressão cardíaca e respiratória e dor torácica (ZAWILSKA, 2014).

Fonte: Elaborado pela autora (2022)

#### 4.4.2 Estimulantes

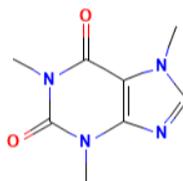
São incluídas nesse grupo as drogas que atuam aumentando a atividade de determinados sistemas neuronais, ocasionando um estado de alerta exagerado, euforia, insônia e aceleração dos processos psíquicos (CARVALHO *et al.*, 2012; LISBOA, 2011).

##### 4.4.2.1 Alcaloides: Cafeína e Cocaína

###### 4.4.2.1.1 Cafeína

O adulerante mais comumente utilizado, a cafeína (Figura 17), presente em mais de sessenta plantas, bloqueia os receptores de adenosina A1 e A2, causando aumento da liberação de DA, NA, glutamato e monofosfato de adenosina cíclico (cAMP). O cAMP é um segundo mensageiro intracelular e possui papel vital na cascata da adrenalina, sendo assim, ocorre a propagação das atividades neurais de modo mais acelerado (CAPPELLETTI *et al.*, 2015; KRUSCHINSKI, 2019).

Figura 17 – Estrutura química da cafeína



Fonte: Retirado do PubChem (2022)

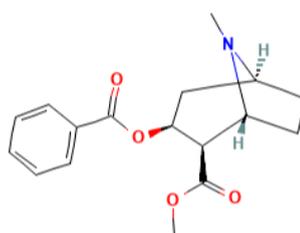
Os efeitos indesejáveis mais comuns são insônia, nervosismo, ansiedade, inquietação, dores de cabeça, tontura e náuseas. Além disso, estudos pré-clínicos demonstraram que quando utilizada com as anfetaminas substituídas e outros estimulantes, a cafeína potencializa a toxicidade, podendo causar convulsões, hipertermia, taquicardia e maior letalidade (GÓRSKA *et al.*, 2018; MEJIA; RAMIREZ-MARES, 2014; VANATTOU-SAIËFOUDINE; MCNAMARA, R.; HARKIN, 2012). Essa informação é relevante, uma vez que na maioria dos comprimidos do tipo *ecstasy* contendo cafeína, esta está associada com outras substâncias psicoativas, intensificando os efeitos tóxicos (TOGNI *et al.*, 2015).

Em um estudo realizado em Santa Catarina, do total de comprimidos apreendidos adulterados com cafeína (19%), 56% estava associado com MDMA, 13% com MDMA e etilona, e aproximadamente 12% com ATS (JUNIOR *et al.*, 2019).

#### 4.4.2.1.2 Cocaína

Produzida biossinteticamente a partir das folhas da planta *Erythroxylum coca* e *Erythroxylum novogranatense*, a cocaína (Figura 18), que ocupa o quinto lugar de adulterante mais utilizado, é um inibidor competitivo potente dos transportadores DAT, NET e SERT, aumentando assim suas concentrações na fenda sináptica. A anestesia causada pela cocaína deve-se à inibição dos canais de sódio dependentes de voltagem, bloqueando o fluxo iônico que é necessário para a condução do impulso elétrico (DRAKE; SCOTT, 2018; KRUSCHINSKI, 2019).

Figura 18 – Estrutura química da cocaína



Fonte: Retirado do PubChem (2022)

Com doses mais baixas, a cocaína produz euforia intensa e autoconfiança, porém com doses mais elevadas ocorre hiperatividade, paranoias e delírios. Em casos de intoxicação, pode ocorrer hipertermia, edema pulmonar, hemorragias alveolares, fibrose, taquipnéia, acidose metabólica (devido à hiperventilação), convulsões, isquemia do miocárdio e infarto do miocárdio, lesões nos rins e no trato gastrointestinal (KRUSCHINSKI, 2019; ZIMMERMAN, 2012).

#### 4.4.2.2 Estimulantes tipo-anfetamínico: Anfetamina, clobenzorex, femproporex, metanfetamina, 4-fluoroanfetamina

Os ATS são derivados simpatomiméticos das feniletilaminas e, de acordo com os seus efeitos no SNC, podem ser divididos em dois grupos: os que atuam somente como psicoestimulantes e os que possuem propriedades tanto estimulatórias quanto alucinógenas (CAO *et al.*, 2016; PANTALEÃO, 2012;). Neste tópico, nós abordaremos somente as psicoestimulantes, uma vez que as alucinógenas são os entactogênicos (MDMA, MDA e MDEA).

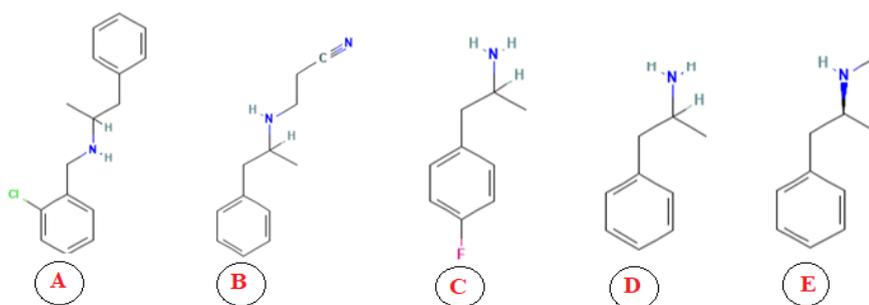
Os ATS são comumente utilizados para tratar obesidade: o Clobenzorex (Figura 19A) e o Femproporex (Figura 19B), ambos relatados em 20% dos estudos selecionados, são agentes dopaminérgicos de ação indireta e estão entre os anorexígenos mais consumidos em todo o mundo. O aumento nas concentrações de NA e DA na fenda sináptica resultante da estimulação da liberação destes neurotransmissores bem como a inibição da recaptação nos neurônios pré-sinápticos é o que proporciona os seus efeitos anorexígenos (COHEN, 2008; DEL ROSAL *et al.*, 2021; REZIN *et al.*, 2014; TEODORAK *et al.*, 2015).

Já a 4-fluoroanfetamina (4-FA) (Figura 19C) é uma NSP que, mediante a liberação e inibição da recaptação de NA, DA e também de 5-HT, produz euforia e efeitos entactogênicos mais leves quando comparados com a anfetamina e o MDMA (KNIPPELS *et al.*, 2017; LINSEN *et al.*, 2015). A 4-FA foi descrita em apenas 20% das pesquisas, entretanto, essa substância está deixando de ser um adulterante de comprimido do tipo *ecstasy* e ganhando visibilidade como droga, de consumo intencional, principalmente na Holanda (KNIPPELS *et al.*, 2017).

Por fim, a anfetamina (Figura 19D) e a metanfetamina (Figura 19E), que estão empatadas em segundo lugar como adulterantes comumente utilizados, são altamente potentes e exercem seus efeitos por meio de múltiplos mecanismos complexos: aumento nas

concentrações de DA e NA decorrem das alterações no pH vesicular, inibição do receptor de transporte vesicular de monoaminas (VMAT2), inibição de DAT, NET e das enzimas MAO (BAIG, 2018; CAO *et al.*, 2016; CUNHA, 2021; NASSAR; OUANOUNOU, 2020).

Figura 19 – Estruturas químicas dos estimulantes tipo-anfetamínicos



Fonte: Retirado do PubChem, elaborado pela autora (2022)

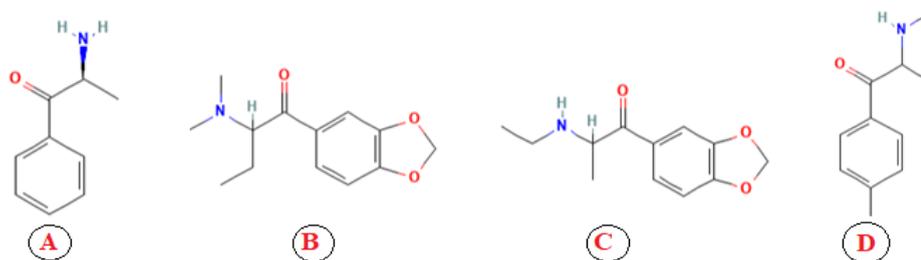
(A: Clobenzorex; B: Fenproporex; C: 4-FA; D: Anfetamina; E: Metanfetamina)

Os efeitos adversos mais comuns dos ATS são xerostomia, insônia, náuseas, desconforto abdominal, dores de cabeça, sudorese, hipertensão, taquicardia, ansiedade, depressão e irritabilidade nos dias seguintes após o uso, com comportamentos suicidas e/ou homicidas. A sobredose pode causar hipertermia, episódios psicóticos (delírios), confusão mental, convulsões, acidente vascular cerebral, miocardite, rabdomiólise e neurotoxicidade irreversível (BAIG, 2018; CAO *et al.*, 2016; KNIPPELS *et al.*, 2017; LAREIRO, 2012; ROSAL, DEL *et al.*, 2021; TEODORAK *et al.*, 2015; WIJERS *et al.*, 2018).

#### 4.4.2.3 Catinonas sintéticas: dibutilona, etilona e mefedrona

As catinonas sintéticas são beta-cetoanfetaminas derivadas da catinona (Figura 20A), uma substância natural encontrada nas folhas da planta *Catha edulis*. Existem mais de 160 catinonas e as principais encontradas como adulterantes de *ecstasy* nesta revisão foram a dibutilona (Figura 20B), a etilona (Figura 20C) e a mefedrona (Figura 20D), relatadas em 20% dos estudos analisados (ALTUN; ÇOK, 2020; EMCCDA, 2022; MEAD; PARROTT, 2020).

Figura 20 – Estruturas químicas das catinonas sintéticas



Fonte: Retirado do PubChem, elaborado pela autora (2022)  
 (A: Catinona; B: Dibutilona; C: Etilona; D: Mefedrona)

O grupo farmacofórico responsável pelo efeito biológico observado nas catinonas é a fenetilamina, o mesmo das anfetaminas e do MDMA, portanto, as catinonas apresentam propriedades estimulantes (como as anfetaminas) e entactogênicas/alucinógenas (como o MDMA), porém menos potentes quando comparados com os seus análogos estruturais (ALTUN; ÇOK, 2020).

As catinonas exercem seus efeitos aumentando as concentrações de NA, DA e 5-HT na fenda sináptica mediante dois mecanismos primários: inibindo os transportadores destas monoaminas (NET, DAT e SERT), impedindo a recaptação na fenda sináptica e, ainda, através da liberação dos neurotransmissores dos estoques intracelulares. O aumento da liberação intracelular ocorre por meio de alterações no pH vesicular, bem como pela inibição do VMAT2 (ALTUN; ÇOK, 2020; SIMMONS *et al.*, 2018).

Os efeitos adversos são semelhantes aos observados em outros estimulantes, como ansiedade, agitação, comportamento violento, delírio e alucinações (visuais e auditivas), náuseas, bruxismo e dores de cabeça severas com efeito de “*brainzap*” (sensação de receber choques elétricos) (ALTUN; ÇOK, 2020; PETIT *et al.*, 2010).

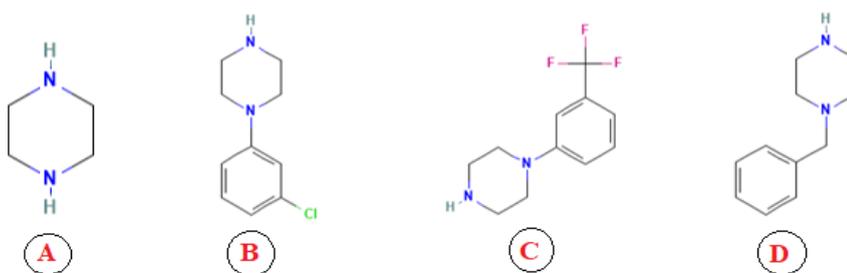
Em casos de superdosagem, os agravos são intensificados: pode ocorrer hipertermia, sudorese, taquicardia, hiponatremia, insuficiência renal, isquemia, síndrome serotoninérgica, metemoglobinemia, pneumomediastino, polipneia, automutilação e suicídios (ALTUN; ÇOK, 2020; MEAD; PARROTT, 2020; SIMMONS *et al.*, 2018).

#### 4.4.2.4 Piperazinas: meta-clorofenilpiperazina (mCPP), 3-trifluorometilfenilpiperazina (TFMPP) e benzilpiperazina (BZP)

Os compostos piperazínicos, ao contrário das catinonas, são totalmente sintéticos, produzidos a partir da piperazina (Figura 21A). Até o momento, existem 18 derivados piperazínicos, sendo a mCPP (Figura 21B) a mais encontrada como adulerante de comprimidos

do tipo *ecstasy* nesta revisão. A TFMPP (Figura 21C) foi descrita em 30% dos artigos revisados e a BZP (Figura 21D), em 20% (ARBO; BASTOS; CARMO, 2012; KERSTEN; MCLAUGHLIN, 2014).

Figura 21 – Estruturas químicas das piperazinas



Fonte: Retirado do PubChem, elaborado pela autora (2022)  
(A: Piperazina; B: mCPP; C: TFMPP; D: BZP)

As piperazinas foram sintetizadas originalmente para tratar helmintíases na década de 1950, permanecendo na farmacoterapia humana e veterinária até os dias atuais. Como droga de abuso, o primeiro relato documentado foi no ano de 1996, nos Estados Unidos, com efeitos semelhantes aos da anfetamina, porém dez vezes mais (ARBO; BASTOS; CARMO, 2012; KERSTEN; MCLAUGHLIN, 2014).

A BZP atua por diferentes mecanismos: inibe a recaptação de DA, atua como agonista do receptor de DA, aumenta a liberação de norepinefrina por meio do antagonismo dos receptores  $\alpha$ -2 adrenérgicos e também é um agonista não seletivo do receptor de serotonina 5-HT<sub>2</sub>, o que explica seus efeitos alucinógenos em doses mais altas (KERSTEN; MCLAUGHLIN, 2014).

A TFMPP somente tem efeito sobre o sistema serotoninérgico, ligando-se aos receptores centrais de 5-HT e impedindo a sua recaptação. Já a mCPP, induz uma liberação de 5-HT dependente de SERT, além de impedir a sua recaptação. Também atua como agonista de parte dos receptores 5-HT, como o 5-HT<sub>2C</sub>, bem como antagonista em outros (KERSTEN; MCLAUGHLIN, 2014).

Os efeitos adversos são os mesmos citados para as catinonas (ver tópico 4.4.2.3 – Catinonas sintéticas) e a superdosagem imita um quadro de toxicidade simpaticomimética, podendo resultar em convulsões, acidose metabólica, acidose respiratória, hipertensão, taquicardia, dor torácica, hipertermia, sudorese, tremores, bruxismo, hiponatremia, síndrome serotoninérgica, nefrotoxicidade, hepatotoxicidade e tentativas de suicídio (KERSTEN; MCLAUGHLIN, 2014).

Vale destacar que, diferentemente das drogas tradicionais de abuso (por exemplo, metanfetamina e cocaína), as pesquisas sobre os mecanismos de ação, efeitos farmacológicos e toxicidade são escassas para as NSP. A maioria dos estudos são realizados *in vitro* e em modelos animais, porém geralmente apenas com as moléculas mais representativas das diferentes classes de NSP (CHUNG *et al.*, 2021; PANTANO *et al.*, 2019).

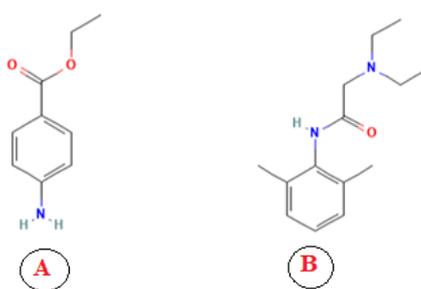
Além disso, uma vez que substâncias da mesma categoria de estrutura química, com ligeiras modificações, podem exibir individualmente diferentes efeitos farmacológicos, é difícil prever as propriedades farmacológicas de substâncias com base em sua estrutura química (CHUNG *et al.*, 2021; PANTANO *et al.*, 2019). Portanto, o surgimento de qualquer novo NPS pode representar um sério problema de saúde pública (CHUNG *et al.*, 2021; PANTANO *et al.*, 2019).

#### 4.4.3 Fármacos: benzocaína, lidocaína, fenacetina, metoclopramida

##### 4.4.3.1 Anestésicos locais: benzocaína e lidocaína

A benzocaína (Figura 22A) e a lidocaína (Figura 22B) aliviam a dor em pequenos procedimentos clínicos através do bloqueio dos potenciais de ação dentro dos neurônios por meio da inibição dos canais de sódio dependentes de voltagem (BARLETTA; REED, 2019; GUDIN; NALAMACHU, 2020; BAHAR; YOON, 2021; SINGH; KHALILI, 2022).

Figura 22 – Estruturas químicas dos anestésicos locais descritas na presente revisão



Fonte: Retirado do PubChem, elaborado pela autora (2022)  
(A: Benzocaína; B: Lidocaína)

A superdosagem pode causar toxicidade e os efeitos adversos mais comuns incluem hipotensão, tontura, náusea, vômito, distúrbios visuais, sonolência, convulsões e alguns efeitos cardiovasculares como bradicardia, parada cardíaca, fibrilação arterial e arritmias. Além disso, a benzocaína pode desenvolver metemoglobinemia, caracterizada por cianose, hipóxia e

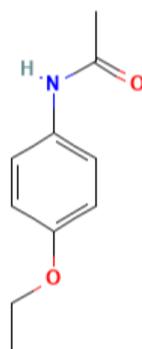
dispneia (WEIBEL *et al.*, 2016; BARLETTA; REED, 2019; ALI *et al.*, 2020; SINGH; KHALILI, 2022).

#### 4.4.3.2 Fenacetina

Trata-se de um analgésico e antipirético cujo produto de biotransformação ativo é o paracetamol. O mecanismo de ação consiste na redução da produção de prostaglandinas por meio da inibição da enzima ciclo-oxigenase (COX) (KRUSCHINSKI, 2019; SILVA *et al.*, 2020).

A fenacetina (Figura 23) também era utilizada devido aos seus efeitos psicotrópicos. Há relatos de indivíduos que consumiam o medicamento a fim de relaxar, “lidar com a família” ou animar, quando se sentiam deprimidos ou entediados. Portanto, é possível que a fenacetina seja utilizada como adulterante de drogas devido a estes efeitos (ABBOTT; HELLEMANS, 2000; CIAMPI, 1978).

Figura 23 – Estrutura química da fenacetina



Fonte: Retirado do PubChem, elaborado pela autora (2022)

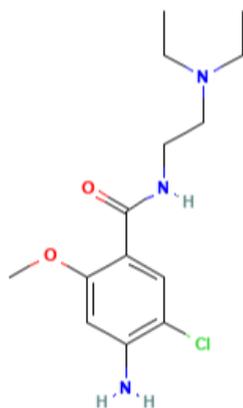
No entanto, a fenacetina foi retirada do mercado em vários países, devido à relação com a nefrotoxicidade, metemoglobinemia, anemia hemolítica e ao seu potencial carcinogênico. Outros efeitos indesejáveis incluem doenças cardiovasculares e distúrbios gastrintestinais (BOTTING, 2004; KRUSCHINSKI, 2019).

#### 4.4.3.3 Metoclopramida

A metoclopramida (Figura 23) é um antiemético utilizado para tratar diversos distúrbios gastroenterológicos, como refluxo gastroesofágico. O mecanismo de ação consiste em bloquear quimiorreceptores dopaminérgicos na zona de gatilho do cérebro, aumentando a motilidade do esôfago, estômago e intestino. A hipótese é que a metoclopramida seja

adicionada aos comprimidos de *ecstasy* visando suprimir a náusea frequentemente causada por substâncias como a mCPP (BRUNT *et al.*, 2011; RANG *et al.*, 2016; VORRE; LANGE, 2019).

Figura 24 – Estrutura química da metoclopramida



Fonte: Retirado do PubChem, elaborado pela autora (2022)

Como o bloqueio dos receptores de DA ocorre em outras regiões do SNC, a metoclopramida produz efeitos adversos como a reação extrapiramidal, que inclui uma variedade de sinais e sintomas como parkinsonismo, contrações musculares involuntárias, movimentos repetitivos e estereotipados e espasmos musculares. Além disso, sintomas como incapacidade de ficar parado, ansiedade, angústia, depressão, alucinações, confusão e diminuição do nível de consciência também foram relatados (MOSS; HANSEN, 2008; RANG *et al.*, 2016).

#### 4.5 ADULTERTANTES DE COMPRIMIDOS DO TIPO ECSTASY: RISCOS E IMPACTOS

Além de haver ampla variedade de substâncias, como abordado previamente, nem sempre o comprimido de *ecstasy* é adulterado somente com uma única substância. Na Espanha, uma pesquisa incluída na presente revisão, com 2403 comprimidos coletados e analisados entre 2000 a 2014, constatou 157 combinações diferentes de adulterantes (GINÉ *et al.*, 2016). Outro artigo abordado neste trabalho, em Santa Catarina, mostrou que as ações policiais realizadas entre 2011 a 2017 resultaram em 498 mil comprimidos apreendidos, dos quais 70% consistiam de apenas um composto ativo e o restante apresentava combinações de duas a seis substâncias, resultando em 184 diferentes combinações (JÚNIOR *et al.*, 2020).

A extensa diversidade de substâncias e suas combinações somado com o uso abusivo de outras drogas e a técnica de “empilhamento” (padrões de uso dos comprimidos de *ecstasy*)

potencializa o risco de intoxicação grave e overdose. Das 605 mortes relacionadas ao MDMA no Reino Unido no período de 1997 a 2007, somente em apenas 17% dos óbitos havia MDMA como única droga utilizada (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PSQUIATRIA, 2012; SCOTT, I; SCOTT, R, 2020).

Na literatura é possível encontrar relatos de casos decorrentes do uso de comprimidos adulterados e das misturas de substâncias. Na Alemanha, ocorreram dois casos fatais: uma mulher de 23 anos que desenvolveu edema cerebral após consumir BZP e MDMA (ARBO; BASTOS; CARMO, 2011) e outra mulher, de 30 anos, que faleceu devido à hipertermia e convulsões causadas pela ingestão de metilona, MDMA, MDA e anfetamina (BAUER *et al.*, 2013).

Em outro caso, três homens após consumirem comprimidos vendidos como MDMA, apresentaram sintomas dissociativos, agitação, bruxismo, náuseas e características de toxicidade simpaticomimética. Todavia, os exames toxicológicos detectaram somente BZP e TFMPP presentes no sangue e na urina dos pacientes (ARBO; BASTOS; CARMO, 2011).

Além disso, dados sobre a coadministração de MDMA com medicamentos também estão disponíveis na literatura. Cohen *e col.* (2021) analisaram os 946 registros de uso de MDMA obtidos através do Sistema de Relatório de Eventos Adversos da *Food and Drug Administration* (FDA) e constaram que o uso concomitante de MDMA com relaxantes musculares, anestésicos, benzodiazepínicos e opioides foram observados como preditores significativos de morte. Além disso, a metoclopramida teve morte relacionada ao MDMA como desfecho em 100% dos relatos sem ocorrência de sobrevida, possivelmente devido aos seus efeitos pró-arrítmicos (COHEN *et al.*, 2021).

Portanto, em virtude da variabilidade na composição química das drogas ilícitas e os possíveis riscos à saúde dos usuários, os serviços de verificação de drogas (DCS, do inglês *Drug Service*) foram implementados em países europeus desde 1990 (KONING *et al.*, 2021). Os DCS são uma estratégia de monitoramento e redução de danos que consiste em fornecer informações sobre as substâncias encontradas nas drogas ilícitas entregues pelos (potenciais) usuários (KONING *et al.*, 2021; PALAMAR *et al.*, 2019).

São realizados desde testes mais simples como os kits reagentes colorimétricos, que indicam somente a presença ou ausência de substâncias, a métodos mais avançados, como os cromatográficos que, além de detectar, quantificam a substância, possibilitando saber a concentração de cada adulterante no comprimido do tipo *ecstasy*. Além disso, os usuários recebem uma consulta personalizada com informações sobre os adulterantes e dicas de redução de danos (KONING *et al.*, 2021; PALAMAR *et al.*, 2019).

Em 2016, durante o Boom Festival, em Portugal, 310 frequentadores testaram suas drogas nos DCS disponíveis. Quando o resultado da verificação de droga indicou que amostra não continha a substância esperada (N=86), 94% dos usuários relatou a intenção de não a consumir. Quando continha a substância esperada mais adulterantes (N=41), 32% dos usuários afirmaram que não utilizariam. Por fim, como esperado, 98% dos participantes relataram intenção de usar as drogas compostas somente com a substância esperada (N=370) (VALENTE *et al.*, 2019).

Em uma pesquisa sobre os trabalhadores dos DCS nos Estados Unidos, dois participantes relataram que a principal motivação para o voluntariado foi presenciar experiências negativas: seus amigos compraram comprimidos vendidos como MDMA, no entanto, um deles (paciente 1) teve hemorragia cerebral e o outro (paciente 2), convulsões. Posteriormente, os testes confirmaram a presença de metanfetamina e catinonas sintéticas, respectivamente (PALAMAR *et al.*, 2019).

Entretanto, a verificação de drogas não está isenta de controvérsia. A preocupação de alguns críticos é que os DCS incentivem ou viabilizem o consumo de drogas ilícitas, uma vez que possam passar uma falsa sensação de segurança. No entanto, de acordo com uma pesquisa sobre o perfil de usuários de oito DCS na Holanda, constatou-se que isso é pouco provável de acontecer, tendo em vista que a maioria dos participantes já haviam consumido droga pelo menos uma vez na vida e menos de 0,7% nunca usou alguma das drogas analisadas (KONING *et al.*, 2021).

No Brasil, o governo não disponibiliza serviços gratuitos para checagem de drogas, entretanto, é possível comprar os kits reagentes colorimétricos pela internet. No entanto, os testes colorimétricos são limitados quanto ao número de substâncias que podem identificar, são subjetivos (o operador pode interpretar errado), qualitativos e com baixa sensibilidade e especificidade, não sendo uma alternativa muito segura (DAY *et al.*, 2018; PALAMAR *et al.*, 2021; REAJA, 2022).

## 5 CONCLUSÃO

Os resultados obtidos no presente estudo permitem concluir o mercado ilegal de comprimidos do tipo *ecstasy* é dinâmico. Apesar do MDMA permanecer como constituinte mais comum, uma ampla diversidade de adulterantes foi reportada, sendo os principais: 2CB, 5-MeO-DALT, anfetamina, benzocaína, BZP, cafeína, clobenzorex, cetamina, cocaína, dibutilona, etilona, 4-FA, fenacetina, fenciclidina, femproporex, lidocaína, metanfetamina, mCPP, mefedrona, metoclopramida, metoxetamina e TFMPP. Além da alta quantidade de adulterantes, estes podem estar presentes em combinações de duas a seis substâncias, o que potencializa os riscos de intoxicação grave.

As consequências do uso concomitante de MDMA com adulterantes causam inúmeros riscos à saúde do usuário, porém o principal observado foi o sinergismo provocado entre o MDMA e o adulterante, intensificando os agravos e efeitos deletérios. Com base nos dados, é notável que o usuário de *ecstasy* está geralmente sob risco de consumir substâncias potencialmente perigosas de forma não intencional, desconhecendo os impactos que estes compostos podem trazer à sua saúde. Ter ciência da ampla variedade química dos comprimidos do tipo *ecstasy* e seus aspectos farmacológicos, bem como compreender a rapidez do mercado de NPS, contribuem para a elaboração de políticas eficazes de drogas, principalmente para seu controle, prevenção e redução de danos.

O Brasil carece de estratégias de redução de danos para os consumidores de *ecstasy*. Tendo em vista que o padrão de usuários são jovens adultos com boa escolaridade e assíduos da vida noturna, palestras sobre os riscos aos quais estão submetidos, bem como procedimentos para evitá-los poderiam ser aplicadas nas universidades, uma vez que ocorrem eventos como jogos e festas universitárias.

Uma outra alternativa é as próprias casas noturnas divulgarem materiais *online* ou impressos com medidas educativas, a fim de conscientizar os usuários e evitar tragédias. Em um cenário ideal, DCS em pontos fixos ou em festivais poderiam contribuir com a diminuição das intoxicações causadas pelos adulterantes. É necessário gerar conhecimento para que os usuários possam fazer escolhas mais responsáveis.

Portanto, o presente trabalho demonstrou a importância de conhecer sobre os principais adulterantes presentes nos comprimidos do tipo *ecstasy* e os riscos que trazem à saúde, principalmente para o contexto de saúde pública, uma vez que a partir disso, é possível implantar estratégias de controle, prevenção e até tratamento, a fim de evitar agravos maiores

Além disso, o presente trabalho é relevante para a segurança pública, uma vez que estes dados podem nortear ações de planejamento de combate e prevenção ao tráfico de drogas sintéticas e controle de substâncias.

## 6 REFERÊNCIAS

- ABBOTT, F. V.; HELLEMANS, K. G. C. Phenacetin, acetaminophen and dipyron: Analgesic and rewarding effects. **Behavioural Brain Research**, v. 112, n. 1–2, p. 177–186, 2016.
- ALARCON, S.; JORGE, M. A. S. **Álcool e outras drogas: Diálogos sobre um mal-estar contemporâneo**. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2012.
- ALCÂNTARA, L. T. A. Adulterantes encontrados em drogas ilícitas: Uma Abordagem Forense. **Acta de Ciências e Saúde**, v. 02, n. 5, p. 1–16, 2016.
- ALMEIDA, S. P. DE; SILVA, M. T. A. Histórico, efeitos e mecanismo de ação do êxtase (3-4 metilendioximetanfetamina): revisão da literatura. **Panamericana de Salud Pública**, v. 8, n. 6, p. 393–402, 2000.
- ALTUN, B.; ÇOK, İ. Psychoactive bath salts and neurotoxicity risk. **Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 17, n. 2, p. 235–241, 2020.
- AMSTERDAM, J. VAN et al. Use characteristics and harm potential of ecstasy in The Netherlands. **Drugs: Education, Prevention and Policy**, v. 28, n. 2, p. 107–117, 2020
- ARAÚJO, A. M. et al. The hallucinogenic world of tryptamines: an updated review. **Archives of Toxicology**, v. 89, n. 8, p. 1151–1173, 2015.
- ARBO, M. D.; BASTOS, M. L.; CARMO, H. F. Piperazine compounds as drugs of abuse. **Drug and Alcohol Dependence**, v. 122, n. 3, p. 174–185, 2012.
- BAHAR, E.; YOON, H. Lidocaine: A local anesthetic, its adverse effects and management. **Medicina**, v. 57, n. 8, 2021.
- BAIG, A. M. Dark side of amphetamine and analogues: Pharmacology, syndromic manifestation, and management of amphetamine addiction. **ACS Chemical Neuroscience**, v. 9, n. 10, p. 2299–2303, 2021.
- BARLETTA, M.; REED, R. Local Anesthetics: Pharmacology and Special Preparations. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 49, n. 6, p. 1109–1125, 2019.
- BATES, M. L. S.; TRUJILLO, K. A. Use and abuse of dissociative and psychedelic drugs in adolescence. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 203, p. 173129, 2021.
- BAUER, A. et al. Fatality after intake of methylone, MDMA and amphetamine: a case report. **Toxicchem & Krimtech**, v. 80, n. special, p. 343–345, 2013.
- BAUMEISTER, D. et al. Classical hallucinogens as antidepressants? A review of pharmacodynamics and putative clinical roles. **Therapeutic Advances in Psychopharmacology**, v. 4, n. 4, p. 156–169, 2014.
- BERTRON, J. L.; SETO, M.; LINDSLEY, C. W. Dark classics in chemical neuroscience: Phencyclidine (PCP). **ACS Chemical Neuroscience**, v. 9, n. 10, p. 2459–2474, 2018.

BOGENSCHUTZ, M. P.; POMMY, J. M. Therapeutic mechanisms of classic hallucinogens in the treatment of addictions: from indirect evidence to testable hypotheses. **Drug Testing and Analysis**, v. 4, n. 7–8, p. 543–555, 2012.

BOSSONG, M. G. et al. MCPP: An undesired addition to the ecstasy market. **Journal of Psychopharmacology**, v. 24, n. 9, p. 1395–1401, 2010.

BRASIL. Ministério da Justiça. **Relatório de drogas sintéticas**. Brasília, DF: Ministério da justiça, 2020. 31 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Instrução normativa nº 86, 12 de março de 2021**. Define a lista de Medicamentos Isentos de Prescrição. Brasília, DF, 2021. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/instrucao-normativa-in-n-86-de-12-de-marco-de-2021-309013946#wrapper>. Acesso em: 4 mai. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 344, 12 de maio de 1998. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial**. Brasília, DF, 1998. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/1998/prt0344\\_12\\_05\\_1998\\_rep.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/1998/prt0344_12_05_1998_rep.html). Acesso em: 4 mai. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **RDC nº 27, 16 de abril de 2019**. Lista de substâncias precursoras de entorpecentes e/ou psicotrópicos. Brasília, DF, 2019. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2019/rdc0277\\_16\\_04\\_2019.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2019/rdc0277_16_04_2019.pdf). Acesso em: 4 mai. 2022.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Instrução normativa nº 35, 11 de setembro de 2017**. Disponível em: [https://www.in.gov.br/materia/-/asset\\_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/19304991/do1-2017-09-21-instrucao-normativa-n-35-de-11-de-setembro-de-2017-19304747](https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/19304991/do1-2017-09-21-instrucao-normativa-n-35-de-11-de-setembro-de-2017-19304747). Acesso em: 4 mai. 2022.

BRUNT, Tibor M. et al. Instability of the ecstasy market and a new kid on the block: Mephedrone. **Journal of Psychopharmacology**, v. 25, n. 11, p. –1547, 2011.

**Bula do medicamento Bufedil®**. Abbot. Responsável técnico: Ana Paula Antunes Azevedo. Rio de Janeiro, Rio de Janeiro. Disponível em: <https://www.sausedireta.com.br/catinc/drugs/bulas/bufedil.pdf>. Acesso em: 4 mai. 2022.

**Bula do medicamento Diclofenaco Sódico**. EMS S/A. Responsável técnico: Dr. Ronoel Caza de Dio. Hortolândia, São Paulo. Disponível em: [https://www.ems.com.br/arquivos/produtos/bulas/bula\\_diclofenaco\\_sodico\\_11186\\_1382.pdf](https://www.ems.com.br/arquivos/produtos/bulas/bula_diclofenaco_sodico_11186_1382.pdf). Acesso em: 4 mai. 2022.

**Bula do medicamento Difenidrin®**. Cristália. Responsável técnico: Dr. José Carlos Módolo. Butantã, São Paulo. Disponível em: [https://www.cristalia.com.br/arquivos\\_medicamentos/78/78\\_Difenidrin\\_Paciente.pdf](https://www.cristalia.com.br/arquivos_medicamentos/78/78_Difenidrin_Paciente.pdf). Acesso em: 4 mai. 2022.

**Bula do medicamento Domperidona**. EMS S/A. Responsável técnico: Dr. Ronoel Caza de Dio. Hortolândia, São Paulo. Disponível em:

[https://www.ems.com.br/arquivos/produtos/bulas/bula\\_domperidona\\_10847\\_1162.pdf](https://www.ems.com.br/arquivos/produtos/bulas/bula_domperidona_10847_1162.pdf). Acesso em: 4 mai. 2022.

**Bula do medicamento Nimesulida.** Eurofarma. Responsável técnico: Dra. Maria Benedita Pereira. Itapevi, São Paulo. Disponível em: [https://cdn.eurofarma.com.br/wp-content/uploads/2016/09/Bula\\_Nimesulida\\_Profissional-1.pdf](https://cdn.eurofarma.com.br/wp-content/uploads/2016/09/Bula_Nimesulida_Profissional-1.pdf). Acesso em: 4 mai. 2022.

**Bula do medicamento Prometazina.** Teuto. Responsável técnico: Andreia Cavalcante Silva. Anápolis, Goiás. Disponível em: <https://io.convertiez.com.br/m/drogalider/uploads/bulas/7896112100539/Bula-Cloridrato-de-Prometazina-Teuto-Paciente-Consulta-Remedios.pdf>. Acesso em: 4 mai. 2022.

**Bula do medicamento Sildenafil.** Eurofarma. Responsável técnico: Dra. Maria Benedita Pereira. Itapevi, São Paulo. Disponível em: <https://eurofarma.com.br/produtos/bulas/healthcare/bula-sildenafil-citrato-de.pdf>. Acesso em: 4 mai. 2022.

**Bula do medicamento Teolong®.** Abbot. Responsável técnico: Ana Paula Antunes Azevedo. Rio de Janeiro, Rio de Janeiro. Disponível em: <https://www.saudedireta.com.br/catinc/drugs/bulas/teolong.pdf>. Acesso em: 4 mai. 2022.

BURRAI, L. et al. Identification and quantitation of 4-bromo-2,5-dimethoxyamphetamine in seized blotters. **Legal Medicine**, v. 17, n. 1, p. 56–59, 2015.

CAMERON, L. P.; OLSON, D. E. Dark Classics in Chemical Neuroscience: N, N-Dimethyltryptamine (DMT). **ACS Chemical Neuroscience**, v. 9, n. 10, p. 2344–2357, 2018.

CAO, D. N. et al. Advances and challenges in pharmacotherapeutics for amphetamine-type stimulants addiction. **European Journal of Pharmacology**, v. 780, p. 129–135, 2016.

CAPPELLETTI, S. et al. Caffeine: Cognitive and Physical Performance Enhancer or Psychoactive Drug? **Current Neuropharmacology**, v. 13, n. 1, p. 71–88, 2015.

CARRO-CIAMPI, G. Phenacetin abuse: a review. **Toxicology**, v. 10, p. 311–339, 1978.

CASTRO, A. L. et al. Quantification of GHB and GHB-GLUC in an 1,4-butanediol intoxication: A case report. **Forensic Science International**, v. 297, p. 378–382, 2019.

CHUNG, E. Y. et al. Pharmacology and adverse effects of new psychoactive substances: synthetic cannabinoid receptor agonists. **Archives of Pharmacal Research**, v. 44, n. 4, p. 402–413, 2021.

CINTRA, P.; RAMOS, A. Síndrome serotoninérgica: manifestações clínicas, diagnóstico, terapêutica. Psilogos: **Serviço de Psiquiatria do Hospital Fernando Fonseca**, p. 88–96, 2012.

CLAUDINO, Morgana Teixeira. **Prevalência do consumo de ecstasy por estudantes de um curso superior em uma universidade do Sul de Santa Catarina**. 2011. Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado em Farmácia) - Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, 2011.

- COCCHI, V. et al. Novel psychoactive phenethylamines: Impact on genetic material. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 24, p. 1–17, 2020.
- COHEN, I. V. et al. Concomitant drugs associated with increased mortality for MDMA users reported in a drug safety surveillance database. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 1–9, 2021.
- COHEN, P. A. Imported fenproporex-based diet pills from Brazil: A report of two cases. **Journal of General Internal Medicine**, v. 24, n. 3, p. 430–433, 2008.
- COLE, C. et al. Adulterants in illicit drugs: A review of empirical evidence. **Drug Testing and Analysis**, v. 3, n. 2, p. 89–96, 2010.
- CORKERY, J. M. et al. The recreational tryptamine 5-MeO-DALT (N,N-diallyl-5-methoxytryptamine): A brief review. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 39, n. 2, p. 259–262, 2012.
- CSÁSZÁR-NAGY, N.; KAPÓCS, G.; BÓKKON, I. Classic psychedelics: The special role of the visual system. **Reviews in the Neurosciences**, v. 30, n. 6, p. 651–669, 2019.
- CUNHA, Ricardo Leal. **Drogas sintéticas na Bahia e em Sergipe sobre prevalência de estimulantes do tipo anfetamina e novas substâncias psicoativas**. 2021. Tese (Doutorado em Química). Universidade Federal da Bahia, Bahia, 2021.
- DA COSTA, J. L. et al. Determinação de 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) em comprimidos de Ecstasy por cromatografia líquida de alta eficiência com detecção por fluorescência (CLAE-DF). **Química Nova**, v. 32, n. 4, p. 965–969, 2009.
- DANFORTH, A. L. et al. MDMA-assisted therapy: A new treatment model for social anxiety in autistic adults. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 64, p. 237–249, 2016.
- DAY, N. et al. Music festival attendees' illicit drug use, knowledge and practices regarding drug content and purity: a cross-sectional survey. **Harm reduction journal**, v. 15, n. 1, p. 1, 2018.
- DEL ROSAL, G. D. A. et al. The chronic oral administration of clobenzorex or amphetamine decreases motor behavior and induces glial activation in the striatum without dopaminergic degeneration. **Neurotoxicity Research**, v. 39, n. 5, p. 1405–1417, 2021.
- DEMARET, I.; LEMAÎTRE, M.; ANSSEAU, M. L ' Héroïne. **Rev Med Liège**, n. 1, p. 287–293, 2013.
- DOLAN, S. B.; JOHNSON, M. W. The drug purity discounting task: Ecstasy use likelihood is reduced by probabilistic impurity according to harmfulness of adulterants. **Drug and Alcohol Dependence**, v. 208, 2020.
- DRAKE, L. R.; SCOTT, P. J. H. DARK classics in chemical neuroscience: Cocaine. **ACS Chemical Neuroscience**, v. 12, n. 19, p. 3527–3534, 2018.
- EMCDDA. **European Drug Report 2019**. Trends and developments. Lisboa, 2019. Disponível em:

[https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/11364/20191724\\_TDAT19001PTN\\_PDF.pdf](https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/11364/20191724_TDAT19001PTN_PDF.pdf). Acesso em: 24 jul. 2022.

EMCDDA. **European Drug Report 2020**. Trends and developments. Lisboa, 2020. Disponível em: [https://www.emcdda.europa.eu/publications/edr/trends-developments/2020\\_en](https://www.emcdda.europa.eu/publications/edr/trends-developments/2020_en). Acesso em: 24 jul. 2022.

EMCDDA. **European Drug Report 2022**. Trends and developments. Lisboa, 2022. Disponível em: [https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/14644/2022.2419\\_PT\\_03\\_wm.pdf](https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/14644/2022.2419_PT_03_wm.pdf). Acesso em: 24 jul. 2022.

EMCDDA. **Recent changes in Europe's MDMA/ecstasy market**. Results from an EMCDDA trendspotter study. Lisboa, 2016. Disponível em: <https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/2473/TD0116348ENN.pdf>. Acesso em: 4 jun. 2022

FERRAZ, L.; PEREIRA, R. P. G.; PEREIRA, A. M. R. DA C. Tradução do conhecimento e os desafios contemporâneos na área da saúde: uma revisão de escopo. **Saúde em Debate**, v. 43, n. spe2, p. 200–216, 2019.

FREUDENMANN, R. W.; ÖXLER, F.; BERNSCHNEIDER-REIF, S. The origin of MDMA (ecstasy) revisited: The true story reconstructed from the original documents. **Addiction**, v. 101, n. 9, p. 1241–1245, 2006.

FREUDENMANN, R. W.; SPITZER, M. The neuropsychopharmacology and toxicology of 3,4-methylenedioxy-N-ethyl- amphetamine (MDEA). **CNS Drug Reviews**, v. 10, n. 2, p. 89–116, 2004.

GAHLINGER, P. M. Club drugs: MDMA, gamma-hydroxybutyrate (GHB), rohypnol, and ketamine. **American Family Physician**, v. 69, n. 11, p. 2619–2627, 2004.

GÓRSKA, A. M. et al. Neurochemical and neurotoxic Effects of MDMA (ecstasy) and caffeine after chronic combined administration in mice. **Neurotoxicity Research**, v. 33, n. 3, p. 532–548, 2018.

GREEN, A. R. et al. Ecstasy cannot be assumed to be 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA). **British Journal of Pharmacology**, v. 166, n. 5, p. 1521–1522, 2012.

GUDIN, J.; NALAMACHU, S. Utility of lidocaine as a topical analgesic and improvements in patch delivery systems. **Postgraduate Medicine**, v. 132, n. 1, p. 28–36, 2020.

GUERRA, Ana Filipa. **Efeito vascular da MDMA e seus metabólitos em hipertermia**. 2012. Dissertação (Mestrado em Farmacologia Aplicada) - Faculdade de Farmácia, Universidade de Coimbra, Coimbra, 2012.

IVERSEN, L.; WHITE, M.; TREBLE, R. Designer psychostimulants: Pharmacology and differences. **Neuropharmacology**, v. 87, p. 59–65, 2014.

JUNIOR, J. L. De S. et al. Seizures of Clandestinely Produced Tablets in Santa Catarina, Brazil: The Increase in NPS from 2011 to 2017. **Journal of Forensic Sciences**, v. 65, n. 3, p. 906–912, 2020.

- KALANT, H. The pharmacology and toxicology of “ecstasy” (MDMA) and related drugs. **Canadian Medical Association Journal**, v. 165, n. 7, p. 917–928, 2001.
- KELMENDI, B. et al. Psychedelics. **Current biology**, v. 32, n. 2, p. R63–R67, 2022.
- KERSTEN, B. P.; MCLAUGHLIN, M. E. Toxicology and management of novel psychoactive drugs. **Journal of Pharmacy Practice**, v. 28, n. 1, p. 50–65, 2015.
- KHAIR-UL-BARIYAH, S. et al. Benzocaine: Review on a drug with unfold potential. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 20, n. 1, p. 3–11, 2020.
- KIM, Y. J. et al. New designer phenethylamines 2C-C and 2C-P have abuse potential and induce neurotoxicity in rodents. **Archives of Toxicology**, v. 95, n. 4, p. 1413–1429, 2021.
- KNIPPELS, M. C. J. et al. “Ecstasy-light”: niet zo onschuldig als het lijkt. **Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde**, v. 161, n. april, p. 7-14, 2017.
- KOLACZYNSKA, K. E. et al. The pharmacological profile of second generation pyrovalerone cathinones and related cathinone derivative. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 15, 2021.
- KONING, Raoul Pieter Joost et al. Visitors of the Dutch drug checking services: Profile and drug use experience. **International Journal of Drug Policy**, 1 set. 2021. v. 95.
- KONOFAL, E. et al. Mazindol: a risk factor for pulmonary arterial hypertension? **Sleep Medicine**, v. 34, p. 168–169, 2017.
- KRUSCHINSKI, Taíze. **Levantamento dos principais adulterantes encontrados em amostras de cocaína: uma revisão de escopo**. 2019. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2019.
- KYEI-BAFFOUR, K.; LINDSLEY, C. W. Dark classics in Chemical Neuroscience: U-47700. **ACS Chemical Neuroscience**, v. 11, n. 23, p. 3928–3936, 2020.
- KYRIAKOU, C. et al. NBOMe: New potent hallucinogens-pharmacology, analytical methods, toxicities, fatalities: A review. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 19, n. 17, p. 3270–3281, 2015.
- LAPACHINSKE, Silvio Fernandes. **Quantificação de MDMA em amostras de ecstasy por cromatografia em fase gasosa ( GC / NPD )**. 2004. Dissertação (Mestrado em Toxicologia e Análises Toxicológicas) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2004.
- LAREIRO, Nuno Gonçalves Fernandes. **Isquemia mesentérica crónica a propósito de um caso clínico e discussão de possíveis efeitos tardios de derivados de Anfetaminas ( Clobenzorex®)**. 2012. Dissertação (Mestrado em Medicina) – Faculdade de medicina, Universidade do Porto, Porto, 2012.
- LEITÃO, Matheus. **Operação Psy Trance faz maior apreensão de ecstasy fabricado no país**. Portal G1, Santa Catarina, 27 jul. 2019. Disponível em: <https://g1.globo.com/politica/blog/matheus-leitao/post/2019/02/27/operacao-psy-trance-faz-maior-apreensao-de-ecstasy-fabricado-no-pais.ghml>. Acesso em: 11 set. 2021.

- LETTER, E. A. DE et al. Postmortem distribution of 3,4-methylenedioxy-N,N-dimethylamphetamine (MDDM or MDDA) in a fatal MDMA overdose. **International Journal of Legal Medicine**, v. 121, n. 4, p. 303–307, 2007.
- LINSEN, F. et al. 4-Fluoroamphetamine in the Netherlands: More than a one-night stand. **Addiction**, v. 110, n. 7, p. 1138–1143, 2015.
- LISBOA, Fernanda Nascimento, **O uso de drogas ilícitas habitualmente ou em serviço**. 2011. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em Direito) - Universidade do Vale do Itajaí, São José, 2011.
- MALACA, S. et al. Toxicology and analysis of psychoactive tryptamines. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 23, p. 1–38, 2020.
- MALINVERNI, Rodrigo Nercolini. **PMSC realiza maior apreensão de ecstasy da história do país**. Portal da Polícia Militar de Santa Catarina, Santa Catarina, 27 set. 2021. Disponível em: <https://www.pm.sc.gov.br/noticias/pmsc-realiza-maior-apreensao-de-ecstasy-da-historia-do-pais>. Acesso em: 23 jul. 2022.
- MARCON, C. et al. Uso de anfetaminas e substâncias relacionadas na sociedade contemporânea. **Disciplinarum Scientia**, v. 13, n. 2, p. 247–263, 2012.
- MARIANO, T. O.; CHASIN, A. A. M. Drogas psicotrópicas e seus efeitos sobre o sistema nervoso central. **Ciencias da Saude**, v. 8, n. 1, p. 115–129, 2007.
- MEAD, J.; PARROTT, A. Mephedrone and MDMA: A comparative review. **Brain Research**, v. 1735, n. 08, p. 78-89, 2020.
- MEJIA, E. G. DE; RAMIREZ-MARES, M. V. Impact of caffeine and coffee on our health. **Trends in Endocrinology and Metabolism**, v. 25, n. 10, p. 489–492, 2014.
- MOOS, D. D.; HANSEN, D. J. Metoclopramide and extrapyramidal symptoms: A case report. **Journal of Perianesthesia Nursing**, v. 23, n. 5, p. 292–299, 2008.
- MORRIS, H.; WALLACH, J. From PCP to MXE: A comprehensive review of the non-medical use of dissociative drugs. **Drug Testing and Analysis**, v. 6, n. 7–8, p. 614–632, 2014.
- NASSAR, P.; OUANOUNOU, A. Cocaine and methamphetamine: Pharmacology and dental implications. **Canadian Journal of Dental Hygiene**, v. 54, n. 2, p. 75–82, 2020.
- NIDA. **Hallucinogens DrugFacts**. Drug Facts, 2021. Disponível em: <<https://www.drugabuse.gov/publications/drugfacts/hallucinogens>>. Acesso em: 17 jun. 2022.
- NUGTEREN-VAN, J. J. L. et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and toxicology of new psychoactive substances (NPS): 2C-B, 4-fluoroamphetamine and benzofurans. **Drug and Alcohol Dependence**, v. 157, p. 18–27, 2015.
- PALAMAR, J. J. et al. Adulterants and altruism: A qualitative investigation of “drug checkers” in North America. **International Journal of Drug Policy**. v. 176, n. 3, p. 139–148, 2019a.

- PALAMAR, J. J.; BARRATT, M. J. Prevalence of reagent test-kit use and perceptions of purity among ecstasy users in an electronic dance music scene in New York City. **Drug and Alcohol Review**, v. 38, n. 1, p. 42–49, 2019.
- PANTANO, F. et al. New Psychoactive Substances: A matter of time. **Current Neuropharmacology**, v. 17, n. 9, p. 818–822, 2019.
- PAPASEIT, E. et al. Acute pharmacological effects of 2C-B in humans: An observational study. **Frontiers in Pharmacology**, v. 9, n. MAR, p. 1–10, 2018.
- PARROTT, A. C. MDMA (3,4-Methylenedioxyamphetamine) or ecstasy: The neuropsychobiological implications of taking it at dances and raves. **Neuropsychobiology**, v. 50, n. 4, p. 329–335, 2004.
- PECK, Y. et al. Multi-drug cocktails: Impurities in commonly used illicit drugs seized by police in Queensland, Australia. **Drug and Alcohol Dependence**, v. 201, p. 49–57, 2019.
- PERES, Sarah. **Apreensão de ecstasy aumenta 320% em seis meses no DF**: O percentual é relativo ao primeiro semestre de 2019. A polícia confiscou mais de 600 comprimidos por mês. Droga passou a ser fabricada no Brasil há cinco anos. *Correio Braziliense*, 25 ago. 2019. Disponível em: [https://www.correio braziliense.com.br/app/noticia/cidades/2019/08/25/interna\\_cidadesdf,778994/apreensao-de-ecstasy-aumenta-320-em-seis-meses-no-df.shtml](https://www.correio braziliense.com.br/app/noticia/cidades/2019/08/25/interna_cidadesdf,778994/apreensao-de-ecstasy-aumenta-320-em-seis-meses-no-df.shtml). Acesso em: 11 set. 2021.
- PEROUTKA, S. Incidence of recreational use of 3,4-methylenedimethoxymethamphetamine (MDMA, “Ecstasy”) on an undergraduate campus. **N. Engl. J. Med**, v.317, p.1542-1543, 1987.
- PETIT, A. et al. La méphédronne: Une nouvelle drogue de synthèse. **Presse Medicale**, v. 42, n. 10, p. 1310–1316, 2013.
- OERI, H. E. Beyond ecstasy: Alternative entactogens to 3,4-methylenedioxyamphetamine with potential applications in psychotherapy. **Journal of Psychopharmacology**, v. 35, n. 5, p. 512–536, 2021.
- POLÍCIA **federal faz apreensão recorde de ecstasy**: droga, mais consumida entre jovens da classe média, foi descoberta em encomenda em Cumbica. *Folha de S. Paulo*, São Paulo, 22 out. 1999. Disponível em: <https://www1.folha.uol.com.br/fsp/cotidian/ff2210199910.htm>. Acesso em: 11 set. 2021.
- PONTES, Helena Oliveira de. **Interações toxicológicas entre o álcool e a ecstasy**: Estudos in Vivo E in Vitro . Tese (Doutorado em Toxicologia) - Faculdade de Farmácia, Universidade de Porto, Porto, 2009.
- PUBCHEM. **1-(3-Chlorophenyl)piperazine**. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1355#section=2D-Structure> Acesso em: 19 de jul. 2022
- PUBCHEM. **1-[3-(Trifluoromethyl)phenyl]piperazine**. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4296#section=2D-Structure> Acesso em: 19 de jul. 2022

PUBCHEM. **1-Benzylpiperazine**. Disponível em:

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/75994#section=2D-Structure> Acesso em: 19 de jul. 2022

PUBCHEM. **3,4-Methylenedioxyamphetamine**. Disponível em:

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1615#section=2D-Structure> Acesso em: 19 de jul. 2022

PUBCHEM. **3,4-Methylenedioxy-N-ethylamphetamine**. Disponível em:

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/105039#section=2D-Structure> Acesso em: 19 de jul. 2022

PUBCHEM. **3,4-Methylenedioxy-N-ethylamphetamine**. Disponível em:

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/105039#section=Structures>. Acesso em: 19 de jul. 2022

PUBCHEM. **4-Bromo-2,5-dimethoxyphenethylamine**. Disponível em:

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/98527#section=2D-Structure>. Acesso em: 19 de jul. 2022.

PUBCHEM. **4-fluoroamphetamine**. Disponível em:

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9986#section=2D-Structure> Acesso em: 19 de jul. 2022

PUBCHEM. **5-MeO-DALT**. Disponível em:

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/50878551#section=2D-Structure>. Acesso em: 19 de jul. 2022.

PUBCHEM. **Amphetamine**. Disponível em:

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3007#section=Structures> Acesso em: 19 de jul. 2022

PUBCHEM. **Benzocaine**. Disponível em:

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2337#section=2D-Structure> Acesso em: 19 de jul. 2022

PUBCHEM. **Caffeine**. Disponível em:

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2519#section=2D-Structure> Acesso em: 19 de jul. 2022

PUBCHEM. **Cathinone**. Disponível em:

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/62258#section=2D-Structure>. Acesso em: 19 de jul. 2022

PUBCHEM. **Clobenzorex**. Disponível em:

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/71675#section=2D-Structure> Acesso em: 19 de jul. 2022

PUBCHEM. **Cocaine**. Disponível em:

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/446220#section=2D-Structure> Acesso em: 19 de jul. 2022

PUBCHEM. **Dibutylone**. Disponível em:

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/71308182#section=2D-Structure> Acesso em: 19 de jul. 2022

PUBCHEM. **Ethylone**. Disponível em:

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/57252245> Acesso em: 19 de jul. 2022

PUBCHEM. **Fenproporex**. Disponível em:

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/61810#section=2D-Structure> Acesso em: 19 de jul. 2022

PUBCHEM. **Ketamine**. Disponível em:

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3821#section=2D-Structure> Acesso em: 19 de jul. 2022

PUBCHEM. **Lidocaine**. Disponível em:

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3676#section=2D-Structure> Acesso em: 19 de jul. 2022

PUBCHEM. **Mephedrone**. Disponível em:

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/45266826> Acesso em: 19 de jul. 2022

PUBCHEM. **Mescaline**. Disponível em:

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4076#section=2D-Structure> Acesso em: 19 de jul. 2022

PUBCHEM. **Methamphetamine**. Disponível em:

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/10836#section=Structures> Acesso em: 19 de jul. 2022

PUBCHEM. **Methoclopramide**. Disponível em:

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4168#section=Structures> Acesso em: 19 de jul. 2022

PUBCHEM. **Methoxetamine**. Disponível em:

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/52911279#section=2D-Structure> Acesso em: 19 de jul. 2022

PUBCHEM. **Phenacetin**. Disponível em:

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4754#section=2D-Structure> Acesso em: 19 de jul. 2022

PUBCHEM. **Phencyclidine**. Disponível em:

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6468#section=2D-Structure> Acesso em: 19 de jul. 2022

PUBCHEM. **Phenethylamine**. Disponível em:

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1001#section=2D-Structure> Acesso em: 19 de jul. 2022.

PUBCHEM. **Piperazine**. Disponível em:

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4837#section=2D-Structure>. Acesso em: 19 de jul. 2022

PUBCHEM. **MDA**. Disponível em:

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1614#section=2D-Structure> Acesso em: 19 de jul. 2022

RANG H.P., DALE M. M. **Rang & Dale Farmacologia**. Elsevier, 2016.

**REAGENTES**. Reaja, 2022. Disponível em: <https://www.reaja.com.br/reagentes>. Acesso em: 25 jul. 2022.

REZIN, G. T. et al. Fenproporex increases locomotor activity and alters energy metabolism, and mood stabilizers reverse these changes: A proposal for a new animal model of mania. **Molecular Neurobiology**, v. 49, n. 2, p. 877–892, 2014.

ROPERO-MILLER, J. D.; GOLDBERGER, B. A. Recreational drugs. **Clinics In Laboratory Medicine**, v. 18, p. 727–746, 1998.

SANTIAGO, A. S.; MELO, N. E. M. Levantamento de dados de adulterantes e diluentes encontrados em amostras como cocaína apreendidas e encaminhadas à sede capital da PEFOCE em 2016. **Revista Intertox de Toxicologia, Risco Ambiental e Sociedade**, v. 11, n. 3, p. 16–31, 2018.

SASSANO-HIGGINS, S. et al. A review of ketamine abuse and diversion. **Depression and Anxiety**, v. 33, n. 8, p. 718–727, 2016.

SASSO, Juliana Midori Toia Katayama. **Desenvolvimento de métodos eletroanalíticos para detecção de drogas de abuso em química forense**. 2020. Tese (Doutorado em Química) - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2020.

SCOTT, I. A.; SCOTT, R. J. Pill testing at music festivals: is it evidence-based harm reduction? **Internal Medicine Journal**, v. 50, n. 4, p. 395–402, 2020.

SHAFI, A. et al. New psychoactive substances: a review and updates. **Therapeutic Advances in Psychopharmacology**, v. 10, n. 6, p. 259–261, 2020.

SILVA, A. R.; DINIS-OLIVEIRA, R. J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dextromethorphan: clinical and forensic aspects. **Drug Metabolism Reviews**, v. 52, n. 2, p. 258–282, 2020.

SMITH, S. M.; MEYER, M.; TRINKLEY, K. E. Fentermina/topiramato (qsymia) para el tratamiento de obesidad. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 47, n. 3, p. 340–349, 2013.

SIMMONS, S. J. et al. Dark classics in chemical neuroscience: cathinone-derived psychostimulants. **ACS Chemical Neuroscience**, v. 176, n. 3, p. 139–148, 2019.

SINGH, R.; KHALILI, Y. Al. Benzocaína. **Stat Pearls Publishing**, v. 89, n. 3, p. 115–127, 2022.

SOARES, J. et al. **An updated review on synthetic cathinones**. v. 95, n. 12, p. 50–62, 2021.

SOLIMINI, R. et al. Adulteration practices of psychoactive illicit drugs: An updated review. **Current Pharmaceutical Biotechnology**, v. 18, n. 7, p. 524–530, 2017.

SOUTHEY, M. et al. Patterns of ecstasy use amongst live music event attendees and their opinions on pill testing: a cross sectional study. **Substance Abuse: Treatment, Prevention, and Policy**, v. 15, n. 1, p. 1–13, 2020.

STOLLER, A. et al. Mistaking 2C-P for 2C-B: What a difference a letter makes. **Journal of Analytical Toxicology**, v. 41, n. 1, p. 77–79, 2017.

TEODORAK, B. P. et al. Acute administration of fenproporex increased acetylcholinesterase activity in brain of young rats. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 87, n. 2, p. 1389–1395, 2015.

TIRRI, M. et al. Acute DOB and PMA administration impairs motor and sensorimotor responses in mice and causes hallucinogenic effects in adult zebrafish. **Brain Sciences**, v. 10, n. 9, p. 1–20, 2020.

TITTARELLI, R. et al. Recreational Use, Analysis and Toxicity of Tryptamines. **Current Neuropharmacology**, v. 13, p. 26–46, 2015.

TOGNI, L. R. et al. The variability of ecstasy tablets composition in Brazil. **Journal of Forensic Sciences**, v. 60, n. 1, p. 147–151, 2015.

UNODC. **World Drug Report 2018** Analysis of drug markets. Vienna, 2018. Disponível em: [https://wdr.unodc.org/wdr2020/field/WDR20\\_Booklet\\_3.pdf](https://wdr.unodc.org/wdr2020/field/WDR20_Booklet_3.pdf). Acesso em: 19 mai. 2019.

UNODC. **World Drug Report 2021** Analysis of drug markets. Vienna, 2021. Disponível em: [https://www.unodc.org/res/wdr2021/field/WDR21\\_Booklet\\_4.pdf](https://www.unodc.org/res/wdr2021/field/WDR21_Booklet_4.pdf). Acesso em: 24 jul. 2022.

UNODC. **World Drug Report 2022** Analysis of drug markets. Vienna, 2022. Disponível em: [https://www.unodc.org/res/wdr2022/MS/WDR22\\_Booklet\\_4.pdf](https://www.unodc.org/res/wdr2022/MS/WDR22_Booklet_4.pdf). Acesso em: 24 jul. 2022.

VALENTE, H. et al. Evaluation of a drug checking service at a large scale electronic music festival in Portugal. **International Journal of Drug Policy**, v. 73, p. 88–95, 2019.

VANATTOU-SAIFOUDINE, N.; MCNAMARA, R.; HARKIN, A. Caffeine provokes adverse interactions with 3,4- methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'ecstasy') and related psychostimulants: Mechanisms and mediators. **British Journal of Pharmacology**, v. 167, n. 5, p. 946–959, 2012.

VIDAL GINÉ, C. et al. Crystals and tablets in the Spanish ecstasy market 2000-2014: Are they the same or different in terms of purity and adulteration? **Forensic Science International**, v. 263, p. 164–168, 2016.

VORRE, M. M.; LANGE, P. Metoclopramidinduceret respiratorisk dyskinesi. **Ugeskrift for Laeger**, v. 181, n. 4, p. 2–3, 2019.

WATERS, K. Pharmacologic Similarities and Differences Among Hallucinogens. **Journal of Clinical Pharmacology**, v. 61, n. S2, p. S100–S113, 2021.

WEIBEL, S. et al. Efficacy and safety of intravenous lidocaine for postoperative analgesia and recovery after surgery: A systematic review with trial sequential analysis. **British Journal of Anaesthesia**, v. 116, n. 6, p. 770–783, 2016.

WIJERS, C. H. W. et al. Haemorrhagic stroke related to the use of 4-fluoroamphetamine. **Journal of Neurology**, v. 265, n. 7, p. 1607–1611, 2018.

XAVIER, C. A. C. et al. Êxtase (MDMA): Efeitos farmacológicos e tóxicos, mecanismo de ação e abordagem clínica. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 35, n. 3, p. 96–103, 2008.

ZAWILSKA, J. B. Methoxetamine - a novel recreational drug with potent hallucinogenic properties. **Toxicology Letters**, v. 230, n. 3, p. 402–407, 2014.

ZIMMERMAN, J. L. Cocaine intoxication. **Critical Care Clinics**, v. 28, n. 4, p. 517–526, 2012.

## APÊNDICE A – Estudos selecionados

<b>Ordem</b>	<b>Título</b>	<b>Autores</b>	<b>Ano de publicação/País</b>	<b>Revista</b>	<b>Adulterantes</b>
1	<i>mCPP: An undesired addition to the ecstasy Market</i>	Bossong, M.; <i>et al.</i>	2010, Holanda	<i>Journal of Psychopharmacology</i>	mCPP
2	<i>Chemical profile of meta-chlorophenylpiperazine (m-CPP) in ecstasy tablets by easy ambient sonic-spray ionization, X-ray fluorescence, ion mobility mass spectrometry and NMR</i>	Romão W.; <i>et al.</i>	2011, Brasil	<i>Analytical and Bioanalytical Chemistry</i>	mCPP, lidocaína, derivado anfetaminico não identificado
3	<i>Instability of the ecstasy market and a new kid on the block: mephedrone</i>	Brunt T.; <i>et al.</i>	2011, Holanda	<i>Journal of Psychopharmacology</i>	mCPP, anfetamina, metanfetamina, cafeína, 2CB, 4-fluoroanfetamina, cetamina, N-formilanfetamina, pFPP, metoclopramida, domperidona e mefedrona

4	<i>Profiling of Ecstasy Tablets Seized in Iran</i>	Khajeamiria A.; <i>et al.</i>	2011, Irã	<i>Iranian Journal of Pharmaceutical Research</i>	Cafeína, efedrina, cetamina, fenmetrazina, metanfetamina, tramadol, salsolina, 4-metilenodioxifenilacetona, 3,4-metilenodioxibenzilmetilcetoxima, N-formil MDMA, m-terc-butilfenol
5	<i>The Variability of Ecstasy Tablets Composition in Brazil</i>	Togni L.; <i>et al.</i>	2015, Brasil	<i>Journal of Forensic Sciences</i>	2CB, anfepramona, anfetamina, Cafeína, benzocaína, clobenzorex, cocaína, cetamina, fenproporex, lidocaína, sibutramina, lidocaína, efedrina, DMA, mCPP, metanfetamina, fenciclidina fenobarbital, pirovalerona, TFMPP
6	<i>Crystals and tablets in the Spanish ecstasy market 2000-2014: Are they the same or different in terms of purity and adulteration?</i>	Gine C.; <i>et al.</i>	2016, Espanha	<i>Forensic Science International</i>	mCPP, cafeína, metoclopramida, 2CB, anfetamina, paracetamol, buflomedil, MDEA, TFMPP, fenacetina

7	<i>The Texture of Psychoactive Illicit Drugs in Iran: Adulteration with Lead and other Active Pharmaceutical Ingredients</i>	Akhgari M.; Moradi, F.; Ziarati, P.	2018, Irã	<i>Journal of Psychoactive Drugs</i>	Metanfetamina, chumbo, heroína
8	<i>Multi-drug cocktails: Impurities in commonly used illicit drugs seized by police in Queensland, Australia</i>	Peck, Y.; <i>et al.</i>	2019, Austrália	<i>Drug and Alcohol Dependence</i>	Metanfetamina, cocaína, fenetilamina, DMAA, anfetamina, 5-MeO-DALT, 2C-T-2, DMT, 2CB, metoxetamina, etilona, MDA, dibutilona, metilona, MDDM, THC, 1,4-butandiol, sildenafil
9	<i>Variability in content and dissolution profiles of MDMA tablets collected in the UK between 2001 and 2018 – A potential risk to users?</i>	Couchman, L.; <i>et al.</i>	2019, Reino Unido	<i>Drug Testing and Analysis</i>	Cafeína, anfetamina, metanfetamina, MDEA, cocaína, cetamina, metilefedrina, fentermina, 1-benzilpiperazina, 1,4 dibenzilpiperazina, mCPP, difenidramina e 5-MeO-DALT
10	<i>Seizures of Clandestinely Produced Tablets in Santa Catarina, Brazil: The</i>	de Souza Júnior, J.; <i>et al.</i>	2019, Brasil	<i>Journal of Forensic Sciences</i>	2CB, mefedrona, benzocaína, benzilpiperazina, cocaína, efedrina, lidocaína, DOB, 2C-I, 4-

	<p><i>Increase in NPS from 2011 to 2017</i></p>				<p>fluoroanfetamina, anfetamina, carisoprodol, diclofenaco, dipirona, fenproporex, levamisol, mCPP, fenciclidina, orfenadrina, procaína, 1-benzil-4-metilpiperazina, 2C-E, 2-fluoroanfetamina, 3-metcatinona, acepromazina, dextrometorfano, diazepam, ergotamina, mazindol, metoxetamina, etilona, nimesulida, teofilina, prometazina, fenacetina, 5-MeO-NIPT, 25C-NBOMe, 25I-NBOMe, 5-MeO-MIPT, MDPV, 5-MeO-DALT, 25I-NBF, NEMNP, U-47700, 4-CEC, 4-MEAPP dibutilona, dimetilona, fentanil MDMC, N-etilpentilona, N-propilanfetamina, pentilona, MTMP, 4-MPD, 5-fluoro-PHP, butilona, dipentilona,</p>
--	---	--	--	--	--

					difenidramina, $\alpha$ - PVP, metilbutilona, MPD, MCPC, paclobutrazol
--	--	--	--	--	--

**APÊNDICE B – Todos os adulterantes relatados**

<b>Ordem</b>	<b>Adulterante</b>
• 1	1,4-butanodiol
2	1-benzil-4-metilpiperazina (MBZP)
3	2-(4-bromo-2,5-dimetoxifenil)etanamina (2CB)
4	2-(4-cloro-2,5-dimetoxifenil)-N-(2-metoxibenzil) etanamina (25C-NBOMe)
5	2-(4-Iodo-2,5-dimetoxifenil)-N-(2-metoxibenzil) etanamina (25I-NBOMe)
6	2-(4-iodo-2,5-dimetoxifenil)-N-[(2-fluorofenil)metil] etanamina (25I-NBF)
7	2-(Etilamino)-1-(4-metilfenil)-1-pentanona (NEMNP)
8	2,5-dimetoxi-4-bromoanfetamina (DOB)
9	2,5-dimetoxi-4-etilfenetilamina (2C-E)
10	2,5-dimetoxi-4-iodofenetilamina (2C-I)
11	2-fluoroanfetamina
12	3,4-Dicloro-N-[2-(dimetilamino)ciclo-hexil]-Nmetilbenzamida (U-47700)
13	3,4-methylenedioxy-N,N-dimethylamphetamine (MDDM)
14	3-metcatinona
15	3-trifluorometilfenilpiperazina (TFMPP)
16	4-cloroetcatinona (4-CEC)
17	4-etil-tio-2,5-dimetoxi-β-feniletilamina (2C-T-2)
18	4-fluoroanfetamina
19	4-metilpentedrona (4-MPD)
20	5-fluoro-pirrolidinohexanofenona (5-fluoro-PHP)
21	5-metoxi-N,N-metilisopropiltriptamina (5-MeO-MIPT)
22	5-metoxi-N-isopropil triptamina (5-MeO-NIPT)
23	Acepromazina

24	Anfepramona
25	Anfetamina
26	$\alpha$ - pirrolidinopentiofenona ( $\alpha$ -PVP)
27	Benzilpiperazina (BZP)
28	Benzocaína
28	Buflomedil
30	Butilona
31	Cafeína
32	Carisoprodol
33	Cetamina
34	Chumbo
35	Clobenzorex
36	Cocaína
37	Dextrometorfano
38	Diazepam
39	Dibenzilpiperazina (DBZP)
40	Dibutilona
41	Diclofenaco
42	Difenidramina
43	Dimetilona
44	Dimetilriptamina (DMT)
45	Dimetoxianfetamina (DMA)
46	Dipentilona
47	Dipirona
48	Domperidona
49	Efedrina
50	Ergotamina
51	Etilona
52	Fenacetina
53	Fenciclidina
54	Fenetilamina
55	Fenmetrazina

56	Fenobarbital
57	Fenproporex
58	Fentanil
59	Fentermina
60	N-formilamfetamina (Formetorex)
61	Heroína
62	Levamisol
63	Lidocaína
64	Mazindol
65	MDA
66	Mefedrona
67	Meta-clorofenilpiperazina (mCPP)
68	Metanfetamina
69	Metilbutilona
70	Metildietanolamina (MDEA)
71	Metilefedrina
72	Metilendioxiptovalerona (MDPV)
73	Metilfenciclidina (MPCP)
74	Metilona
75	Metilpentedrona (MPD)
76	Metoclopramida
77	Metoxetamina
78	N,N-dialil-5-metoxi-triptamina ( 5-MeO-DALT)
79	N-acetil-3,4-metilendioxi-metcatinona (N-acetil-3,4-MDMC)
80	N-etilpentilona
81	Nimesulida
82	N-propilamfetamina
83	Orfenadrina
84	Paclobutrazol
85	Paracetamol
86	Parafluorofenilpiperazina (PFPP)
87	Pentilona

88	Pirovalerona
89	Procaína
90	Prometazina
91	Sibutramina
92	Sildenafil
93	Teofilina
94	Tetrahidrocanabinol (THC)
95	Tramadol