

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/283153838>

Abuso e dependência das club drugs (2012)

Technical Report · January 2012

CITATIONS

0

READS

642

3 authors, including:



Marcelo Ribeiro de Araújo

Universidade Nove de Julho

99 PUBLICATIONS 975 CITATIONS

SEE PROFILE



Ronaldo Laranjeira

Universidade Federal de São Paulo

405 PUBLICATIONS 6,035 CITATIONS

SEE PROFILE

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



Implementação do Manejo de Contingências em Serviços do Públicos de referência para Transtornos por Uso de Substâncias no Brasil [View project](#)



Livro técnico [View project](#)

Abuso e dependência de MDMA e outras club drugs

Associação Médica Brasileira – AMB

AUTORES: Patricia de Saibro, Elton Pereira Rezende, Carlos Alberto Iglesias Salgado

ORGANIZADORES: Ana Cecília Petta Roseli Marques, Marcelo Ribeiro, Ronaldo Laranjeira

Introdução

Club drugs são substâncias químicas que foram usadas inicialmente por jovens, em eventos sociais ligados à cultura *rave* de festas que duram a noite inteira, movidas à música eletrônica, disseminada nos anos noventa. (1) [A] Durante a última década, o uso dessas drogas continuou prevalente, particularmente entre adultos jovens, nos Estados Unidos assim como em outros países.(2) [A] Atualmente o seu uso não se restringe somente à cultura *rave*, aparecendo em diferentes populações (adolescentes, adultos jovens, gays, lésbicas, hetero e bissexuais), com finalidades diversas - desde transe religiosos até a busca de um melhor desempenho físico, sexual ou acadêmico.(3) [A] Tais drogas incluem substâncias com propriedades farmacológicas diferentes, que produzem efeitos físicos e mentais particulares. Na maioria das vezes, estas drogas são usadas em conjunto com outras substâncias, frequentemente maconha e álcool. Em função dos riscos, medidas de redução de danos foram tomadas pelos usuários e difundidas, através da Internet. São informações sobre possíveis complicações relacionadas ao consumo de cada droga, assim como a maneira mais segura para usá-las. Entretanto, a maioria das informações não é baseada em sites de órgãos confiáveis, o que leva a um incentivo para um maior consumo por apresentar as drogas como sendo seguras. Em consequência ao padrão de uso de múltiplas substâncias, complicações clínicas e psiquiátricas surgem de maneira aguda, muitas vezes colocando a vida do usuário em risco. Como o uso de drogas, com frequência, não é relatado e por vezes é até omitido dos médicos nos atendimentos de emergência e como estas substâncias não são detectadas em exames simples de rastreio, identificar o problema torna-se um desafio. Muitas vezes, a emergência clínica pode ser a porta de entrada para o tratamento. (1,4-6) [A]

1. Quais os diferentes tipos de substâncias deste grupo?

As drogas popularmente conhecidas como *club drugs* são a metilenedioximetanfetamina (MDMA ou Êxtase), a metanfetamina (*crystal meth*), a cocaína, a cetamina ("*Special K, vitamina K, Gina*"), a dietilamida do ácido lisérgico (LSD) e o gama-hidroxibutirato (GHB, "*Gina*") e seus derivados. Outras substâncias relacionadas a *club drugs* seriam as bebidas energéticas à base de cafeína, taurina e guaraná, assim como medicamentos usados para estimular a potência sexual. (1) [A]

Entretanto, segundo o Instituto Americano em Abuso de Drogas (NIDA), as substâncias definidas como *club drugs* são o êxtase (MDMA), o ácido gama-hidroxibutirato (GHB), a cetamina, o Rohypnol (Flunitrazepam), a metanfetamina e o ácido lisérgico (LSD). Uma vez que Flunitrazepam, metanfetamina e LSD são discutidos nos seus capítulos específicos (referentes ao seu mecanismo de ação), aqui serão apresentadas as demais substâncias, sumarizadas na tabela I. (7-10) [B,C]

Tabela I. Perfil clínico e farmacológico das *club drugs*

	MDMA	GHB	Cetamina
Forma de Uso	<u>Comprimidos</u> : podem ser ingeridos ou esmagados para aspirar ou injetar	<u>Líquido</u> : uso concomitante com álcool frequente, tendo seus efeitos potencializados	<u>Líquido</u> : para misturar com maconha para fumar, ou beber com álcool. <u>Pó</u> : para aspirar o diluir para injetar ou beber
Início de Ação	30 a 60 minutos	15 a 30 minutos	Variável
Meia Vida (t1/2)	5,8+/- 2,2 horas	22 a 28 minutos	2 horas
Uso Terapêutico	Não estabelecido	Tratamento da catalepsia na narcolepsia	Anestésico veterinário
Efeitos Clínicos	<u>Aumento</u> : pupilas energia, empatia, atividade motora, confiança, sensualidade, sensopercepção, desrealização, despersonalização, humor e depressão <u>Diminuição</u> : Orgasmo e ereção	<u>Aumento</u> : relaxamento, libido, agitação motora <u>Diminuição</u> : ansiedade, consciência <u>Neurológicos</u> : nistagmo, espasmo muscular, ataxia <u>Efeito estimado por dose</u> : <i>10mg/kg</i> : euforia, amnésia e hipotonia <i>20 a 3 mg/kg</i> : sonolência <i>> 50mg/kg</i> : coma, perda da consciência.	<u>Efeito estimado por dose</u> : <i>Baixas doses</i> : relaxamento <i>Doses maiores</i> : alteração da sensopercepção, sensação de quase morte, delírios místicos, <i>delirium</i> , nistagmo, amnésia, aumento da força e resistência física.
Efeitos Tóxicos	Irritabilidade, fadiga, náusea, perda apetite, taquicardia, hipertensão, tremor, tiques, disartria, bruxismo, síndrome serotoninérgica, psicose, hipertermia, hiponatremia, arritmias, neuro e hepatotoxicidade, ataxia,	Indução do sono, tremor, sintomas gastrointestinais (náusea, vômitos e diarreia), depressão do cortical e respiratória, apneia, tontura, confusão mental, desorientação, alucinação, amnesia, perda consciência, coma reversível associado a comportamento violento	Taquicardia, hipertensão, prejuízo cognitivo e psicomotor, depressão respiratória, náusea, ansiedade, imobilidade, dissociação, alucinação, delirium, <i>flashbacks</i> , síndrome esquizofreniforme, catatonia, morte

	coagulação intravascular (efeito paradoxal), morte disseminada (CIVD), (overdose) convulsão e morte		
Neurotransmissor	Serotonina Acetilcolina Noradrenalina Dopamina	Dopamina (cortical e hipocampal)	Serotonina, Noradrenalina, Dopamina, Canais de cálcio
Risco de Dependência	Não comprovado	Comprovado	Não comprovado

2. Qual o histórico de síntese, produção, comércio e usos clínicos dessas drogas? Por que as substâncias deste grupo já foram conhecidas como entactogênicas?

O MDMA (3,4-metilenodioximetamfetamina) é conhecido popularmente como êxtase, bala, *Adam* ou droga do amor. Foi sintetizado em 1914, na Alemanha, originalmente com o objetivo de ser um inibidor do apetite. Foi redescoberto nos anos 1960 e 1970 como parte do movimento “*New Age*” por estimular e ampliar a experiência sensorial, além de ser utilizado em psicoterapias para potencializar estados introspectivos e facilitar a comunicação interpessoal.(11,12) [A,B] Por estas características, o MDMA faz parte das substâncias conhecidas como entactogênicas, ou seja, que têm a propriedade de aumentar a sociabilidade pela sensação de maior proximidade com o outro e de criar a percepção de que uma pessoa possa sentir as emoções de outros indivíduos.(11,13) [B,C]

O GHB foi inicialmente sintetizado em laboratório na França na década de 1960 com o propósito de ser um anestésico. Porém, devido à associação com alterações eletroencefalográficas em modelos animais e a efeitos colaterais, seu uso com esta finalidade foi descontinuado.(12) [A] Entre outras indicações terapêuticas, também estavam o tratamento para narcolepsia.(14) [B] Na década de 1980 o GHB chegou a ser utilizado por fisiculturistas como suplemento alimentar, sendo proibido em 1990 pelo FDA em decorrência de seus efeitos colaterais - entre eles, depressão do sistema nervoso e do sistema respiratório.(14,15) [A,B] Além disso, a justificativa para sua

proibição baseou-se no fato de o GHB ser uma substância com margem de dose terapêutica muito estreita e razão de segurança baixa.(16) [C]

Da mesma forma que o GHB, a cetamina foi originalmente desenvolvida nos Estados Unidos como agente anestésico na década de 1960.(11) [B] Atualmente, seu uso em humanos como anestésico é limitado por causa de seus efeitos colaterais dissociativos, sendo utilizado no Brasil principalmente como anestésico veterinário e comercializado em lojas de produtos agropecuários.(17-19) [C] A cetamina é vendida com apresentação de receita prescrita por veterinário e seus nomes comerciais são Vetanarcol®, Ketalar®, Dopalen®, Anesket®, Cetamin®, Cetamina®, Ketamin®.

Estas drogas têm em comum o fato de inicialmente terem uma indicação para o uso médico, entretanto seu uso foi desvirtuado com objetivo de provocar alterações sensoriais e de aproximação afetiva ou para ataques sexuais.

3. Existem usuários restritos a rituais recreativos que podem não apresentar danos?

De acordo com a literatura, os usuários recreacionais são mais jovens, estudam ou trabalham, têm bom nível socioeconômico e não vivem isolados socialmente. Os principais riscos nesse grupo seriam o envolvimento em vários eventos traumáticos, desenvolver dependência às *club drugs* (com problemas físicos, psicológicos e financeiros), violência (como estupro) e acidentes causados por alteração cognitiva, de sensopercepção e overdose por inexperiência. A tabela II apresenta os principais efeitos das *club drugs* no organismo humano, abrangendo tanto manifestações agudas e reversíveis quanto complicações com o potencial de evoluir para desfechos fatais.

Tabela II. Principais efeitos, possíveis complicações e causas de morte pelo uso de *club drugs*

Intoxicação Aguda	Complicações Orgânicas	Causas de Morte
Midríase	Hipertermia	Hipertermia
Taquicardia	Rabdomiólise	Síndrome de serotonina
Diaforese	Insuficiência renal aguda	Hiponatremia
Bruxismo	Convulsões / crises epilépticas	Edema cerebral
Trismo	Hemorragia cerebral	Insuficiência hepática
Ansiedade	Coagulação intravascular disseminada	Rabdomiólise
Depressão		Transtorno de pânico
Transtorno de pânico		Falência múltipla de órgãos
Hipertensão		

Xavier, Lobo et al. (7)

Originalmente essas substâncias eram consideradas relativamente seguras e benignas.(20,21) [A] Entretanto, estudos recentes têm demonstrado que o seu uso pode estar associado a problemas semelhantes àqueles experimentados por usuários de cocaína.(22,23) [C,D] Complicações maiores pela intoxicação, inclusive morte, podem ocorrer após o uso de uma única dose, embora pareçam ser uma rara causa de morte isoladamente.(9) [C] Mais especificamente, o índice de morte após o primeiro uso de êxtase foi estimado em duas a quatro vezes o do usuário regular. Entretanto esta estimativa não leva em consideração o número de doses ou a pureza da droga utilizada por evento.(24) [A] Em estudos retrospectivos baseados em registros de salas de emergência, foi encontrada uma taxa de morte relacionada ao uso de êxtase de até 2%. As duas maiores síndromes relacionadas à causa imediata de morte foram a hipertermia e a hiponatremia.(9) [C]

O uso das *club drugs* está associado a um grande número de danos agudos. Eles são muitas vezes relacionáveis ao uso concomitante de outras substâncias

psicoativas como álcool, cocaína e maconha. A finalidade é aumentar o efeito e amenizar os sintomas da intoxicação ou da privação das *club drugs*. Desta forma, os prejuízos e riscos associados ao uso ficam potencializados.(24) [A] Outro fator relacionado a complicações agudas é fato de os comprimidos de êxtase, na sua maioria, conterem uma série de substâncias que não o princípio ativo, como cafeína e derivados de anfetamina (MDE e MDA).(25,26) [C]

Rogers et al (24) [A], em uma revisão sistemática sobre o tema (usuários recreativos de MDMA e danos à saúde), em cinco artigos de nível I de evidência, relatou que déficits cognitivos pequenos, porém significativos, foram encontrados mais frequentemente em usuários de êxtase em relação aos controles nas funções de atenção, memória, velocidade psicomotora e desempenho executivo, além de sintomas depressivos auto relatados. Novecentos e quinze estudos de nível II foram agrupados para sete desfechos individuais, que demonstraram que os usuários de êxtase apresentavam um pior desempenho em relação aos controles nas medidas de resposta de memória verbal imediata e tardia. Quando agrupados, o efeito não pareceu ser dose dependente, mas mostrou-se uma variável que pode ser confundida pelo uso de outras substâncias - particularmente o álcool. Antigos usuários regulares de êxtase apresentavam com frequência déficits iguais ou superiores aos usuários atuais. A relevância clínica do efeito da exposição varia individualmente, mas tende a ser baixa em média. Schilt (27) [B], em estudo prospectivo, encontrou dados que sugerem que mesmo as doses iniciais ou pequenas teriam um efeito no declínio na função da memória verbal. A associação casual entre a exposição aguda a MDMA e prejuízo na memória foi estabelecida em um estudo controlado com placebo em 2005, onde ficou demonstrado que, após o uso de uma única dose de MDMA, houve prejuízo na resposta de memória verbal imediata e tardia.(28) [B]

O GHB é a substância que tem maior risco para intoxicação aguda e morte. A intoxicação não parecer ser relacionada à dose, tampouco ter seu efeito potencializado significativamente pelo álcool. Wood et al (29) [A] observou que as *club drugs* mais envolvidas com atendimentos de urgência durante as festas *rave* foram GHB, GBL e Cetamina.

Exposição sexual, violência, agressão, estupro e acidentes são complicações observadas em usuários eventuais que são encaminhados a salas de emergências. No entanto, estes casos são, na sua maioria, pouco identificados como sendo relacionados ao uso destas drogas. (30) [B]

O uso destas substâncias implica em riscos independentes da frequência do uso, pois o usuário eventual pode ter uma intoxicação grave ou acidente em decorrência do uso de uma destas drogas. O usuário crônico, além de também estar sujeito a estes tipos de riscos, podem ter prejuízos neuropsiquiátricos futuros. O uso de mais de uma club drug concomitantemente e muito frequente. Este comportamento aumenta o risco de complicações clínicas e psiquiátricas tanto em usuários eventuais como nos de uso crônico. Uma investigação ativa desse comportamento com o paciente ou responsáveis deve ser feita para melhor manejo e tratamento em situações de emergência.

4. Quais os mecanismos de ação dessas substâncias? Quais os mecanismos de lesão cerebral envolvidos na intoxicação?

MDMA

O MDMA aumenta a liberação da serotonina, dopamina e noradrenalina dos neurônios pré-sinápticos, porém com diferente potência, diferentes localizações anatômicas e diferente tempo de duração.(31) [A] A ordem de potência de estimulação para liberação dos neurotransmissores pelo MDMA é noradrenalina igual à serotonina, sendo estes dois maiores que a dopamina.(31) [A] A droga tem efeito predominantemente no sistema serotoninérgico, responsável pelos efeitos psíquicos observados durante o uso de MDMA. (31,32) [A] Atuando como agonista indireto, liga-se ao receptor serotoninérgico pré-sináptico, aumentando a liberação de serotonina além de inibir sua recaptção.(18,32) [A,C] O MDMA atua também por meio da inibição das enzimas triptofano hidroxilase e monoaminoxidase (MAO) - cujas funções são,

respectivamente, diminuir a produção de serotonina e degradá-la na fenda sináptica. Com tais enzimas bloqueadas, ocorre incremento na quantidade de neurotransmissor liberado e decréscimo em sua recaptção, com conseqüente aumento dos níveis de serotonina disponíveis no meio extracelular. (31,32) [A]

Estudos com modelos animais e humanos indicam associação de neurotoxicidade serotoninérgica com o consumo de MDMA. Em animais, os resultados sugerem redução da atividade serotoninérgica após exposições repetidas ao MDMA, com estudos histológicos identificando destruição dos axônios serotoninérgicos e terminais de axônios.(33) [D] Exames de imagem por tomografia de emissão de pósitrons realizados em indivíduos usuários indicam indiretamente lesões neste sistema. (34) [B] Este dano ao sistema serotoninérgico pode ser responsável pelos danos neuropsiquiátricos e cognitivos observados.(35) [A]

GHB

O GHB está presente em pequenas quantidades no cérebro humano e é um metabólito do GABA. Tem ação como depressor do sistema nervoso central, podendo ser mediado através de receptores específicos GHB, ligação a receptores GABA, modulação dos níveis de GABA ou interação com outros neurotransmissores. (14,15,31,36) [A,B] Em doses naturais presentes no cérebro, tem pouca afinidade com o receptor GABA_B. Entretanto, em doses administradas por via exógena, apresenta grande ligação a esse receptor, levando à hiperpolarização da membrana do axônio e à depressão do SNC. Há vários receptores com alta e baixa afinidade pelo GHB que são altamente específicos e cuja distribuição difere dos receptores GABA, estando presentes em alta densidade principalmente no hipocampo, córtex e áreas dopaminérgicas (estriato, trato olfatório e substância negra). (31) [A]

O GHB em altas doses aumenta a liberação de dopamina e ativa a tirosina hidroxilase, enzima fundamental na síntese de dopamina – aumentando, assim, os níveis extracelulares desse neurotransmissor.(14,15,31,37) [A,B,C] O GHB apresenta também efeitos sobre a neurotransmissão da acetilcolina, da serotonina, dos opióides e do glutamato.(14,15,31,38) [A,B,C]

Cetamina

A cetamina tem ação como antagonista do receptor glutaminérgico n-metil-D-aspartato (NMDA), localizado no cérebro e na medula espinhal.(17) [C] Esse receptor atua na neuroquímica do comportamento e da informação sensorial, mediando a excitação dos neurônios por interação com neurotransmissores aminoácidos, tais como o glutamato.(11,17,31) [A,B,C] Ele atua bloqueando canais de cálcio, impedindo o fluxo desse íon. A diminuição da neurotransmissão mediada por receptores NMDA através do bloqueio dos canais de cálcio é associada com alterações da percepção memória e cognição. (17,39) [A,C] O bloqueio do NMDA tem sido associado também ao aumento da liberação de dopamina e, indiretamente, através do sistema de receptores NMDA, à inibição da recaptção da serotonina, da noradrenalina e da dopamina.(17) [C] Tem ações ainda como agonista fraco de opióides, apesar do efeito antagonista sobre o receptor NMDA ser mais relevante para o efeito analgésico. Sua ação de interromper a transmissão córtico-cortical e córtico-subcortical é que produz a anestesia dissociativa, interferindo na plasticidade neuronal, no aprendizado, na memória e mediando a analgesia central.(17) [C]

A cetamina é diretamente neurotóxica sendo que estudos em cérebros de roedores demonstraram lesões neuronais induzidas por antagonistas dos receptores NMDA, incluindo a cetamina (40) [A] e também em cérebros de macacos expostos a cetamina.(41) [D] Em humanos, a evidência de lesões estruturais, com degeneração da substância branca em região bilateral frontal e região temporoparietal esquerda do cérebro, foi demonstrada através de estudos de imagem utilizando a ressonância magnética cerebral em indivíduos com relatos de uso de cetamina.(17,42) [A,C] O uso prolongado de cetamina tem sido relacionado também com o aparecimento de sintomas neuropsiquiátricos, geralmente caracterizados como esquizofreniformes, com sintomas delirantes e déficits cognitivos, especialmente relacionados a memória de longo e curto prazo.(17) [C] O aumento de sintomas depressivos e dissociativos também tem sido relatado, tendo como hipótese que o antagonismo do NMDA pode provocar uma diminuição dopaminérgica no córtex pré-frontal. (39,42) [A]

Em síntese, são substâncias que têm mecanismos de ação diferentes, mas que atuam direta ou indiretamente sobre o sistema de recompensa cerebral e cujo prejuízo em estruturas primordiais do cérebro, que envolvem funções cognitivas e executivas, têm sido demonstradas nos estudos supracitados.

5. Quais os sinais e sintomas encontrados em situações de intoxicação aguda ou de abuso e como manejá-las?

MDMA

Os efeitos no organismo provocados pela ingestão do MDMA com dose de 75-100mg são observados de 20 a 60 minutos após sua administração e podem durar em torno de 2 a 4 horas.(13,43) [C] Estes efeitos incluem distorções na percepção do tempo, euforia com sensação de maior empatia com o outro e de bem estar, diminuição da fome e da sede, alterações sensoriais com amplificação dos sentidos, descritos como um aumento na intensidade da luz, sons, odor, paladar toque e sensibilidade emocional, diminuição da fadiga – os quais são efeitos farmacológicos que popularizaram o uso desta droga.(11,12,18) [A,B,C].

A presença do trismo e bruxismo são comuns, em torno de 50%, sendo popular o uso de pirulitos ou chupetas pelos consumidores de MDMA por causa destes sintomas.(11-13) [A,B,C] Os efeitos adversos geralmente são da sobrecarga simpática e incluem taquicardia, midríase, sudorese, hipertensão, arritmias cardíacas, esoforia (tendência dos olhos virarem para dentro) e retenção urinária.(11,13,43) [B,C] Em relação às convulsões, vários relatos de casos atribuem sua causa a hiponatremia resultante da intensa sudorese e do consumo exagerado de água (intoxicação hídrica), associada à

secreção inapropriada do hormônio antidiurético (ADH).(44) [C]. Entretanto, o efeito adverso mais grave é a hipertermia, e está associada a diversas complicações, incluindo rabdomiólise, insuficiência renal e morte.(45-47) [A]. As taxas de mortalidade estão diretamente relacionadas ao pico de temperatura corporal: 2/3 dos casos em que a temperatura corporal excedeu 41,5°C foram letais.(45,46) [A]

Manejo

Não há antídotos específicos para o tratamento da intoxicação do MDMA. A redução da temperatura nos casos de hipertermia induzida pelo MDMA é um dos primeiros procedimentos a serem realizados, já que está associado a inúmeros relatos de morte por intoxicação de MDMA. O suporte cardiovascular e ventilatórios são necessários para evitar complicações. O uso de dantrolene pode ser necessário.

Convulsões e agitação devem ser tratadas com benzodiazepínicos. O uso da clorpromazina é contra-indicado nos casos de agitações por diminuir o limiar convulsivo. A emese é contra-indicada pelo risco de induzir crises convulsivas, mas a lavagem gástrica e administração de carvão ativado podem ser indicadas se a intoxicação é recente (em menos de 60 minutos).

GHB

Os efeitos do GHB ocorrem em 10 a 30 minutos de sua ingestão e podem durar de 3 a 6 horas, dependendo da dose.(48) [D] Geralmente as doses “recreativas” por via oral são de 1,5 a 2g, produzindo efeitos similares aos do álcool, porém sem os efeitos de ressaca provocados por este.(14) [B] Entretanto, episódios de perda da consciência são mais frequentes e imprevisíveis. Doses de 5 a 6 g podem resultar em coma, dependendo do peso corporal do indivíduo. Em torno de 4 g, o usuário pode apresentar confusão mental, coordenação motora prejudicada, incontinência fecal, discurso incoerente e, às vezes, alucinações. (14) [B]. Os usuários do GHB descrevem os sintomas como de euforia e desinibição, progredindo com o aumento da dose. A

amnésia é um dos efeitos colaterais mais característicos, tornando-a uma droga preferida para ataques sexuais como o estupro.(12,14) [A,B] Seus efeitos tóxicos são potencializados pelo álcool, opiáceos, benzodiazepínicos e barbitúricos.(14,18) [B,C] Uma característica importante na intoxicação por GHB é a presença frequente de outras drogas, principalmente o álcool, que podem contribuir para complicações clínicas - principalmente depressão respiratória e coma.(11,14,18) [B] O uso associado de GHB e álcool é o mais exercido com a finalidade de ataques sexuais, pela capacidade de esta combinação induzir um estado comatoso.(14,18) [B,C] A associação do GHB com o MDMA pelos usuários tem sido feita para aumentar os efeitos entactogênicos do MDMA.(31) [A]

Manejo

O suporte respiratório e cardiovascular deve ser realizado, com proteção das vias aéreas no caso de intoxicações. Devido ao risco de perda da consciência rapidamente desencadeado pelo GHB, a lavagem gástrica e a indução de emese não estão indicadas. O uso de carvão ativado pode ser útil se for identificada a associação com outras substâncias e se a intoxicação é recente. Bradicardia sintomática pode responder à atropina, e convulsões respondem efetivamente aos benzodiazepínicos. Apesar da intoxicação por GHB apresentar sintomatologia similar ao de benzodiazepínicos, o flumazenil não é efetivo para tratar os efeitos tóxicos(19) [C]

Cetamina

Os efeitos da ingestão da cetamina aparecem rapidamente e geralmente duram em torno de 30 a 45 minutos. Seus efeitos são dose-dependentes.(17) [C] Quando utilizada em baixas doses, é associada a sensações de relaxamento (em inglês denominada de “*K-land*”), despersonalização e desrealização (com percepção de “flutuar fora do corpo”), alucinações e, em doses mais elevadas, pode produzir estados oníricos, alucinações, distorções visuais e sensação de quase morte (em inglês denominada de “*K-hole*”).(18) [C] Em decorrência de seus efeitos dissociativos, a cetamina tem sido utilizada também como droga de estupro.(11,18) [B,C] Outros efeitos somáticos podem

estar presentes - tais como taquicardia, palpitações, hipertensão e depressão respiratória com apneia.(17) [C] O seu uso também tem sido associado a lesões não intencionais que ocorrem devido a insensibilidade à dor provocada por esta substância. A presença de *flashback* ou de distúrbios visuais pode aparecer dias ou semanas após o consumo da cetamina.(11,17,18) [B,C]

Indivíduos que usarem cetamina e estiverem em uso de antibióticos (ofloxacina), anticolinérgicos, antipsicóticos, bupropiona ou cafeína têm o risco aumentado de convulsões.(48) [D]

As doses “recreativas” são tipicamente de 10 a 25% menores do que a dose anestésica aplicada em procedimentos médicos. Quando utilizada por via intranasal, na forma de pó, geralmente são consumidos em torno de 50mg.(11,17) [B,C]

Manejo

O manejo da intoxicação aguda por cetamina abrange suporte ventilatório e cardiovascular, sendo necessária a proteção de vias aéreas. Remover o indivíduo para ambiente calmo e preservado até a melhora dos sintomas também é recomendável. Em caso de agitação psicomotora ou agressão, o uso de benzodiazepínicos pode ser necessário. Devido ao perfil dos usuários, deve sempre ser lembrada a possibilidade de uso concomitante de outras drogas.

O tratamento da intoxicação destas substâncias envolve todos os cuidados de preservação das vias aéreas e de suporte cardiovascular, observando também que há o risco de intoxicação de outras drogas como álcool, maconha, cocaína entre outras que podem complicar o quadro clínico do paciente.

6. Como incide o uso e qual é a prevalência de dependência?

Êxtase

De acordo com o mais recente relatório mundial sobre drogas (*World Drug Report 2011*), elaborado pelo Escritório sobre Drogas e Crime (UNODC) da

Organização Nações Unidas (ONU), o segundo grupo de drogas mais utilizadas no último ano é o de anfetaminas, onde o uso de êxtase apresenta uma prevalência de 0,2%-0,6 % (11 a 28 milhões de pessoas) na população entre 15 a 64 anos. O continente que apresentou maior prevalência foi a Europa (3.920 mil), seguido pela América do Norte (3.210 mil) e pela Oceania (920 mil). Na América do Sul, 530 mil pessoas haviam feito uso de êxtase no último ano.(49) [A]

Nos Estados Unidos, depois de um período de aumento muito rápido no consumo desta droga na década de noventa, atualmente os estudos epidemiológicos apresentam uma tendência à diminuição ou à manutenção do padrão de consumo.(32,50,51) [A] Entretanto, o uso de êxtase entre estudantes do ensino médio americano, de acordo com o *Monitoring the Future 2010*, (52) [A] está aumentando em função da diminuição da percepção do risco em relação ao uso, apontando para uma mudança na tendência a favor da diminuição no consumo como encontrado nos levantamentos anteriores (2004/2009). Ao mesmo tempo, observa-se que o uso de êxtase não se restringe somente à cultura *rave*.(52) [A] De acordo com o levantamento feito em salas de emergência em 2002, setenta e dois por cento dos usuários de êxtase fizeram uso concomitante de outras substâncias (40% álcool, 39% maconha, 20% cocaína e 5% heroína). Setenta e cinco por cento dos usuários eram menores de 25 anos.

Em subpopulações de gays, lésbicas e bissexuais, o êxtase é frequentemente usado em festas de circuito. Estas festas apresentam múltiplas atrações ao longo de finais de semanas, sendo destinadas especificamente para a população de gays e bissexuais. Em um estudo realizado durante o Festival de inverno em Miami (2003), 90% dos presentes havia consumido mais de uma droga nos últimos 6 meses, sendo 79% êxtase. O uso concomitante de sildenafila (Viagra®) e êxtase ocorreu em 54% dos participantes. O uso de múltiplas drogas e a prática de sexo sem proteção foram encontrados em 62% dos casos.(1) [A]

Em resumo, os usuários de êxtase são mais jovens que os usuários de outras *club drugs*. Diferenças quanto ao gênero tendem a ser menores e eles costumam usar com frequência álcool, maconha e cocaína. O uso de múltiplas drogas aumenta o risco de sexo sem proteção nos usuários de êxtase.

GHB

A prevalência de GHB entre os americanos adultos é desconhecida, pois ele é uma droga que não está incluída no Levantamento Nacional Domiciliar sobre abuso de drogas (NHSDA). Os dados disponíveis são obtidos através da população de estudantes do ensino médio, onde a prevalência de uso de GHB é de 0,9 % no primeiro ano e de 1,1 % nos estudantes do último ano.(53) [C] Estudos conduzidos nas salas de emergência, que participam de uma rede de monitoramento ao uso de drogas (DAWN), coordenada pelo NIDA (*National Institute on Drug Abuse*),(50) [A] relataram que ocorreu um aumento significativo nos atendimentos de pessoas pelo uso de GHB durante o período de 1994, onde 56 pessoas reportaram uso, a 2000 com 4.969 relatos de uso.(54) [C] Este aumento foi seguido de uma diminuição, ate atingir a marca 1.861 pessoas em 2005.(17) [C] Sessenta e seis por cento eram homens e 89% brancos. Oitenta por cento tinham uso concomitante de outra droga, sendo 64% o álcool, 15% cocaína, 14% maconha, 7% metanfetamina e MDMA. Atualmente, o uso de GHB parece estar diminuindo baseado nos dados obtidos em salas de emergências e em departamento forense.

Em subpopulações de gays, lésbicas e bissexuais, o GHB é frequentemente usado em festas de circuito entre 13% a 28% - nas quais a overdose por GBH é mais frequente (53%).(1) [A]

Em síntese, os usuários desta substância são adultos jovens entre 18 a 25 anos, homens e brancos. Eles também são usuários concomitantemente de outras substâncias, preferencialmente o álcool. Achados semelhantes foram encontrados em estudos na Europa e na Austrália.(16,18,19,31-35,40) [A,B,C,D]

Cetamina

O abuso de Cetamina foi relatado pela primeira vez em 1991. Usuários de Cetamina são mais velhos que usuários de êxtase e mais jovens que usuários de GHB. De acordo com o DAWN 2002, o número de atendimentos pelo uso de cetamina nas salas de emergência aumentou de 19 em 1994 para 679 no ano 2001. Entretanto, em

2002, diminuiu para 260 atendimentos. Oitenta por cento dos pacientes que relataram uso de cetamina em 2002, também utilizaram concomitantemente álcool (29%), heroína (24%), maconha (19%) e MDMA (12%). Quarenta e sete por cento buscaram atendimento por overdose, 16% fizeram uso como tentativa de suicídio e somente 9% buscaram tratamento para desintoxicação. (50) [A]

Em um levantamento conduzido na cidade de São Francisco (USA) em subpopulações de gays, lésbicas e bissexuais, 45% dos que fizeram uso de cetamina nas festas de circuito, relataram overdose. Entre os usuários de mais de três substâncias nestas festas, 58% usavam cetamina. Em outro estudo conduzido por Mansergh, 60% dos usuários de cetamina não praticavam sexo seguro nestas festas.(1) [A]

De acordo com o *Monitoring the Future 2010*, o uso entre estudantes do ensino médio foi de 1% no primeiro ano e de 1,7% no último ano, mas apresentando um decréscimo em relação ao uso em 2008 e 2009.(52) [A]

Numa visão geral, os usuários de cetamina são, predominantemente, homens brancos e usuários de múltiplas drogas (álcool, heroína, maconha, cocaína e êxtase). Os usuários de cetamina, muitas vezes, já apresentam dependência de outras drogas, como heroína, cocaína e êxtase. Com frequência, apresentam também complicações físicas, emocionais e financeiras decorrentes dessas dependências. De acordo com estudos epidemiológicos internacionais e em subpopulações de usuários, este grupo de substâncias é o segundo mais consumido no mundo. A percepção de pouco ou nenhum risco relacionado ao uso entre estudantes americanos, leva a uma tendência de aumento no consumo destas substâncias.

O perfil do usuário está relacionado frequentemente ao comportamento de uso concomitante de cetamina, extase, GHB com substâncias lícitas, principalmente o álcool. Outros comportamentos associados são sexo sem proteção e doenças sexualmente transmissíveis. Todo profissional da saúde deve investigar o uso de *club drugs* e comportamentos associados tanto para a construção do perfil do usuário bem como para a prevenção e tratamento de complicações decorrentes do uso. Estudos nesta área de âmbito nacional deveriam ser desenvolvidos.

7. Essas substâncias produzem dependência? Quais são os sinais e sintomas da síndrome de dependência e de abstinência dessas substâncias e como iniciar o tratamento?

MDMA

Cottler et al (55) [A], em estudo com adultos jovens e adolescentes usuários de MDMA, identificaram que 43% dos entrevistados que relataram uso de êxtase preencheram critérios para dependência, apesar do conhecimento dos danos psicológicos e físicos, sintomas de retirada e tolerância, e 34% preenchiam critérios para abuso. Em torno de 60% dos indivíduos que usaram MDMA apresentavam relato de sintomas de abstinência - incluindo diminuição do apetite, sintomas depressivos, fadiga, diminuição da concentração, insônia e fissura pela substância.(56) [D] Associado à diminuição da serotonina, pode acontecer o chamado “*Tuesday blues*” ou “*suicide Tuesday*”, que ocorre de 2 a 3 dias após o uso do MDMA e se caracteriza pela presença de sintomas depressivos.(48) [D]

GHB

A síndrome de dependência do GHB é identificada pela presença de tolerância e síndrome de abstinência.(14,15) [A,B] O uso do GHB tem sido associado com rápido desenvolvimento da dependência entre usuários.(36) [A] O uso diário com intervalos curtos (a cada duas a quatro horas) demonstrou ser um pré-requisito para o desenvolvimento da síndrome de dependência. Entretanto, como no uso do etanol e dos benzodiazepínicos, o uso em padrão de *binge* não parece ser um risco para sintomas de retirada significantes.(14) [B] Os sintomas de retirada aparecem tipicamente após poucas horas após cessação de seu consumo, sendo que alguns autores relatam o início desses sintomas de uma a seis horas após interrupção do consumo.(11,37,38) [B,C] A síndrome de abstinência do GHB apresenta características similares às da síndrome de abstinência de benzodiazepínicos e do álcool, e os sintomas mais comuns encontrados em série de casos e relato de casos foram

tremores (67%), alucinações (63%), taquicardia (63%), insônia (58%), ansiedade (46%) e hipertensão (44%).(15,36) Outros sintomas incluem agitação (40%), sudorese (35%), paranoia (25%), confusão mental (21%), delírios (18%), *delirium* (12%), nistagmo (8%), rabdomiólise (7%) e convulsões (7%).(53) [C] A sintomatologia da síndrome de abstinência do GHB, apresenta algumas peculiaridades em relação às síndromes de retirada de álcool e benzodiazepínicos. (15) [A] A retirada do etanol provoca disfunção autonômica mais proeminente, com moderada a grave sintomatologia do sistema nervoso central; a retirada de benzodiazepínicos provoca instabilidade autonômica moderada e sintomas do SNC também moderados; os sintomas de retirada do GHB tendem a causar disfunção autonômica mais leve comparada ao álcool e sintomatologia do SNC mais grave.(11,36,37,53) [A,B,C] A síndrome de Wernicke-Korsakov também foi associada à retirada do GHB, portanto é prudente realizar o protocolo para evitar essa síndrome utilizando a tiamina intravenosa.(14,54) [B,C]

As recomendações para o tratamento da síndrome de abstinência do GHB são as parecidas com as do tratamento da síndrome de abstinência do álcool – porém, no caso do GHB, utilizam-se doses maiores de benzodiazepínicos, tais como lorazepam, clordiazepóxido e diazepam, devido à tolerância elevada aos efeitos sedativos dos benzodiazepínicos.(15,36,37) [A,C] Dyer et al relatam um caso de paciente que necessitou de uma dose de 129 mg de lorazepam e 40 mg de diazepam durante o primeiro dia de retirada.(38) [C] Pacientes com sintomas de abstinência mais proeminentes podem permanecer sintomáticos e necessitar de tratamento por cinco a quinze dias.(14,15) [A,B]

Pode ocorrer também um estado de síndrome de abstinência protraída durando em torno de três a seis meses, caracterizada por disforia, ansiedade, problemas de memória e insônia. O risco desta síndrome é o risco de recaída e de abuso de álcool ou benzodiazepínicos na tentativa por parte do paciente de aliviar a ansiedade e a insônia.(11,37) [B,C]

Cetamina

Pela definição da CID-10 para critérios de síndrome de dependência, a cetamina pode ser considerada uma droga que produz dependência por ser utilizada de maneira

compulsiva, com saliência de consumo e associada a sintomas de tolerância. Entretanto, não são observados sintomas de retirada. A tolerância é considerada o maior fator no desenvolvimento da dependência no caso da cetamina, pelo fato do usuário frequente necessitar de doses maiores para obter o efeito desejado.(17) [C]

O tratamento deve ser iniciado o mais rápido possível diante da possibilidade de prejuízo decorrentes do uso destas substâncias. A intervenção breve em serviços de urgência tem sido importante para a mobilização destes pacientes para o início do tratamento e pode ser feito por qualquer profissional de saúde. Não há, até o momento, tratamentos específicos para a síndrome de abstinência destas substâncias devendo ser sintomático. Exceção é o GHB, cujo tratamento da síndrome de abstinência é similar ao da síndrome de abstinência do álcool, porém utilizando doses mais elevadas de benzodiazepínicos

8. Quais são as morbidades mais comuns, psiquiátricas, relacionadas ao uso crônico?

Estudos naturalísticos relatam que o uso de êxtase está associado a uma série de condições psicopatológicas como ansiedade, transtorno obsessivo compulsivo, depressão, impulsividade, agressividade, somatização, ataques de pânico, transtornos alimentares, despersonalização, desrealização, *flashbacks*, alucinações, delírios paranoides e outros sintomas. (22,57-68) [B,C,D] Entretanto, tais sintomas parecem estar mais associados ao consumo de múltiplas substâncias dos usuários de *club drugs* que ao consumo de êxtase isoladamente.(65,67) [B,C] Schuster et al. (1998) relatou que, aproximadamente, 97% dos usuários de êxtase consomem outra droga ilícita: na maioria dos casos, maconha, metanfetamina, cocaína e LSD.(69) [C]

Em um estudo longitudinal conduzido por Lieb et al (2002), os usuários de êxtase foram comparados a não usuários em relação aos transtornos psiquiátricos, segundo DSM IV, onde foi evidenciado que os usuários apresentavam significativamente mais transtornos relacionados ao uso de substâncias psicoativas e

risco aumentado para dependência de álcool em relação as outras substâncias psicoativas. Além disso, tinham mais transtornos mentais de qualquer natureza que os não usuários. No mesmo estudo, uma relação temporal entre o início do uso e o desenvolvimento de transtornos psiquiátricos foi estabelecida: nesta os transtornos psiquiátricos precederam o início do uso de êxtase. Os sujeitos que, no início do estudo, apresentavam algum transtorno psiquiátrico apresentaram um risco maior para iniciar o uso de êxtase nos quatro anos seguintes do estudo. Desta maneira, parece que o transtorno mental precede o uso de êxtase e não sendo consequência do seu uso.(70) [B]

Portanto, tornam-se evidente os riscos de morbidades neuropsiquiátricas com o uso destas substâncias. Comorbidades psiquiátricas, principalmente depressão ou ansiedade, devem ser investigadas e tratadas pois o uso de êxtase, cetamina ou GHB pode ser mais frequente entre estes indivíduos.

9. Quais os riscos de hipertermia relacionados ao consumo de MDMA?

É importante conhecer os mecanismos de produção da hipertermia desencadeado pelo MDMA, com vistas, sobretudo, à sua prevenção e manejo clínico. O consumo do MDMA provoca aumento da temperatura corporal (hipertermia), decorrente de alterações nas vias de regulação da temperatura mediadas pela serotonina e pela dopamina. Além de fatores individuais, fatores ambientais e farmacológicos contribuem efetivamente para o desencadeamento deste fenômeno (Tabela III). Como consequência desta hipertermia, pode ocorrer mioglobinúria, rabdomiólise, insuficiência renal, coagulopatia intravascular disseminada (CIVD) e falência hepática podendo levar ao óbito.(45-47) [A]

Tabela III. Fatores relacionados à hipertermia decorrente do uso de êxtase.

Fatores individuais	Fatores ambientais	Fatores farmacológicos
Atividade física - Maior produção de calor	Consumo em local sem refrigeração	Atuação no hipotálamo - Ponto crítico acima de

Desidratação	- Ventilação diminui perda de calor pelo indivíduo.	37°C: maior produção de calor para atingir nova temperatura alvo
- Uso de álcool associado:		Liberação de noradrenalina
Inibição do ADH com piora da desidratação		- Aumento do tônus muscular: Maior produção de calor
		- Vasoconstrição:
		Retenção de calor
Deficiência do Citocromo P450		Proteínas desacopladoras
- Deficiência na metabolização: aumento da ação da droga		- Aumento de sua atividade: Maior produção de calor
		Hipermetabolismo
		- Maior produção de calor

O manejo da hipertermia deve envolver todos os cuidados clínicos para prevenção das consequências deste sintoma. O resfriamento corporal deve utilizar banhos frios (com gelo), hidratação com cuidado para evitar a intoxicação hídrica ou hiponatremia, manejo das convulsões com o uso de benzodiazepínicos. O uso de dantrolene, com intubação e ventilação pode ser necessário em hipertermias mais graves, com temperaturas acima de 39° C.

Se estiver presente a hiponatremia, resultante do consumo exagerado de líquidos, considerar restrição hídrica e em caso de hiponatremia grave, solução salina hipertônica.

10. Há evidências que os fatores genéticos tenham papel no uso crônico? Fatores sociais também contribuem ao uso crônico?

Roiser et al (71) [B], em uma comunicação breve, identificou que usuários crônicos de éxtase portadores do genótipo 5-HTTLPR, carregando o alelo s apresentavam escores maiores para os inventários de Depressão de Beck. Porém, sugerem que futuros estudos deveriam ser conduzidos com delineamentos mais adequados para confirmação dos achados. Em uma revisão realizada por Leung e Cottler em 2008, foi observado que - apesar do crescente interesse por explicações para o uso de MDMA - nenhum estudo até o presente momento evidencia a influência genética sobre este comportamento.(56) [D]

Diversos estudos examinaram determinantes sociodemográficos e padrões de uso de drogas em populações específicas e em diversos subgrupos: relacionados ao gênero, gays e lésbicas, bissexuais; populações de imigrantes; adolescentes infratores; usuários de drogas injetáveis; estudantes do ensino médio e fundamental e estudantes universitários.(72-80) [A,C] Os achados dos estudos variam dependendo do delineamento, da população, da cultura, dos tipos de substâncias utilizadas e dos métodos empregados para análise dos dados. Entretanto, fatores de risco em comum foram identificados, incluindo problemas com uso de álcool e drogas entre familiares, famílias desestruturadas, abandono escolar, grupo de amigos usuários e atitude pessoal favorável ao uso de drogas. De acordo com os estudos anteriores, o uso de múltiplas substâncias é encontrado em quase todos os usuários de *club drugs*.

Fatores relacionados à iniciação e à manutenção do uso das *club drugs* foram estudados por Parks (81) [C] em uma população de adultos jovens (18 a 30 anos), que relataram que o uso estava relacionado à busca de sensações de bem estar e prazer, assim ao aumento de atividades sociais. Apesar de relatarem 16 efeitos negativos relacionados ao uso (físicos, psicológicos e no estilo de vida), os sujeitos mantinham o consumo em função dos efeitos positivos sentidos assim como uma percepção de risco em relação ao uso diminuído.(81) [C]

Diversas pesquisas apontam para a importância dos fatores psicossociais no comportamento do uso das *club drugs*. Pessoas que apresentam personalidade

impulsiva (*sensation seeking*) tem um maior uso entre a população de adolescentes e de adultos jovens.(82-84) [A,C] O contexto motivacional e o padrão de consumo no qual as substâncias são utilizadas determinam o perfil do usuário.(85) [B] Ramo descreveu uma tipologia relacionada ao uso de *club drugs* entre adultos jovens. Neste estudo, a população foi dividida em relação ao padrão de consumo, tipo de droga utilizada, fatores demográficos e psicossociais.(85) [B]

Os usuários que utilizavam Cetamina, GHB, MDMA e cocaína eram mais propensos a usar uma quantidade maior destas substâncias e em maior intensidade. A maioria eram homens (homossexuais e bissexuais), dependentes de *club drugs*, que apresentavam comportamento de *sensation seeking* - tanto em relação ao uso de drogas quanto ao sexo. Esses dados revelam que, mesmo dentro da população de poliusuários, existem diferenças que são importantes para medidas de prevenção ou intervenções específicas para tratamento.

Os fatores sociais são importantes no desenvolvimento do perfil do usuário e na manutenção do uso das *club drugs*. A importância de conhecer o perfil dos usuários destas substâncias é fundamental em saúde pública para o direcionamento de ações específicas voltadas para a prevenção e tratamento.

Referências:

1. Maxwell JC. Party drugs: Properties, prevalence, patterns, and problems. *Subst Use Misuse*. 2005;40(9-10):1203-40.
2. Substance Abuse and Health Administration Services (US). 2008.
3. Hansen D, Maycock B, Lower T. 'Weddings, parties, anything...!', a qualitative analysis of ecstasy use in Perth, Western Australia. *Int J Drug Pol*. 2001;12:181-99.
4. Kelly BC. Conceptions of risk in the lives of club drug-using youth. *Subst Use Misuse*. 2005;40(9-10):1443-59.
5. McDowell DM. MDMA, ketamine, GHB, and the "club drug" scene. In: Galanter M, Kleber HD, editors. *Textbook of Substance Abuse Treatment*. American Psychiatric Publishing; Arlington, VA: 2004. pp. 321–331.
6. Morgan MJ, Impallomeni LC, Pirona A, Rogers RD. Elevated impulsivity and impaired decision-making in abstinent ecstasy (MDMA) users compared to polydrug and drug-naive controls. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31(7):1562-73.
7. Xavier C, Lobo P, Fonteles M, Vasconcelos S, Viana G, de Sousas F. Êxtase (MDMA): efeitos farmacológicos e tóxicos, mecanismo de ação e abordagem clínica. *Rev Psiq Clín*. 2008;35(3):96-103.
8. Green AR, Mechan AO, Elliott JM, O'Shea E, Colado MI. The pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy"). *Pharmacol Rev*. 2003;55(3):463-508.
9. Boot BP, McGregor LS, Hall W. MDMA (Ecstasy) neurotoxicity: assessing and communicating the risks. *Lancet*. 2000;355(9217):1818-21.

10. Nicholson KL, Balster RL. GHB: a new and novel drug of abuse. *Drug Alcohol Depend.* 2001;63(1):1-22.
11. Freese TE, Miotto K, Reback CJ. The effects and consequences of selected club drugs. *J Subst Abuse Treat.* 2002;23(2):151-156.
12. Gahlinger PM. Club drugs: MDMA, gamma-hydroxybutyrate (GHB), rohypnol, and ketamine. *Am Fam Physician.* 2004;69(11):2619-26.
13. Ferigolo M, Machado A, Oliveira N, Barros H. Ecstasy intoxication: the toxicological basis for treatment. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo.* 2003;58(6):332-41.
14. Mason PE, Kerns WP. Gamma hydroxybutyric acid (GHB) intoxication. *Acad Emerg Med.* 2002;9(7):730-39.
15. van Noorden MS, van Dongen LCAM, Zitman FG, Vergouwen TACM. Gamma-hydroxybutyrate withdrawal syndrome: dangerous but not well-known. *Gen Hosp Psychiatr.* 2009;31(4):394-6.
16. Gable RS. Acute toxic effects of club drugs. *J Psychoactive Drugs.* 2004;36(3):303-13.
17. Kalsi S, Wood D, Dargan P. The epidemiology and patterns of acute and chronic toxicity associated with recreational ketamine use. *Emerging Health Threats.* Forthcoming 2011.
18. Britt GC, McCance-Katz EF. A brief overview of the clinical pharmacology of "club drugs". *Subst Use Misuse.* 2005;40(9-10):1189-201.

19. Smith KM, Larive LL, Romanelli F. Club drugs: methylenedioxymethamphetamine, flunitrazepam, ketamine hydrochloride, and gamma-hydroxybutyrate. *Am J Health Syst Pharm.* 2002;59(11):1067-76.
20. Chesher G. Designer drugs - the whats and the whys. *Med J Aust.* 1990;153(3):157-61.
21. Solowij N, Hall W, Lee N. Recreational MDMA use in Sydney - a profile of ecstasy users and their experiences with the drug. *Br J Addiction.* 1992;87(8):1161-72.
22. Morgan MJ. Recreational use of "Ecstasy" (MDMA) is associated with elevated impulsivity. *Neuropsychopharmacology.* 1998;19(4):252-64.
23. Jansen KLR, Forrest ARW. Toxic effect of MDMA on brain serotonin neurons. *Lancet.* 1999;353(9160):1270.
24. Rogers G, Elston J, Garside R, Roome C, Taylor R, Younger P, Zawada A, Somerville M. The harmful health effects of recreational ecstasy: a systematic review of observational evidence. *Health Tech Assess.* 2009;13(6):1.
25. Sherlock K, Wolff K, Hay AWM, Conner M. Analysis of illicit ecstasy tablets: implications for clinical management in the accident and emergency department. *Emerg Med J.* 1999;16(3):194-7.
26. Christophersen AS. Amphetamine designer drugs - an overview and epidemiology. *Toxicol Lett.* 2000;112:127-31.
27. Schilt T, de Win MM, Koeter M, Jager G, Korf DJ, van den Brink W, Schmand B. Cognition in novice ecstasy users with minimal exposure to other drugs - A prospective cohort study. *Arch Gen Psychiatr.* 2007;64(6):728-36.

28. Kuypers KPC, Ramaekers JG. Transient memory impairment after acute dose of 75 mg 3,4-methylenedioxymethamphetamine. *J Psychopharmacol*. 2005;19(6):633-9.
29. Wood DM, Nicolaou M, Dargan PI. Epidemiology of Recreational Drug Toxicity in a Nightclub Environment. *Subst Use Misuse*. 2009;44(11):1495-502.
30. Klein M, Kramer F. Rave drugs: pharmacological considerations. *AANA J*. 2004 Feb;72(1):61-7.
31. Uys JDK, Niesink RJM. Pharmacological aspects of the combined use of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ecstasy) and gamma-hydroxybutyric acid (GHB): a review of the literature. *Drug Alcohol Rev*. 2005;24(4):359-68.
32. National Institute on Drug Abuse - NIDA (US). What We Know and Don't Know about MDMA: a Scientific Review. 2001. Accessed 2011 Jun 25.
Available from: <http://archives.drugabuse.gov/PDF/MDMAConf.pdf>.
33. Ricaurte GA, Yuan J, McCann UD. (+/-)3,4-methylenedioxymethamphetamine ('Ecstasy')-induced serotonin neurotoxicity: Studies in animals. *Neuropsychobiology*. 2000;42(1):5-10.
34. Obrocki J, Buchert R, Vaterlein O, Thomasius R, Beyer W, Schiemann T. Ecstasy - long-term effects on the human central nervous system revealed by positron emission tomography. *Br J Psychiatr*. 1999;175:186-8.
35. Gouzoulis-Mayfrank E, Daumann J. Neurotoxicity of methylenedioxyamphetamines (MDMA; ecstasy) in humans: how strong is the evidence for persistent brain damage? *Addiction*. 2006;101(3):348-61.
36. Tarabar A, Nelson L. The gamma-hydroxybutyrate withdrawal syndrome. *Toxicol Rev*. 2004;23:45-9.

37. Miotto K, Darakjian J, Basch J, Murray S, Zogg J, Rawson R. Gamma-hydroxybutyric acid: Patterns of use, effects and withdrawal. *Am J Addict.* 2001;10(3):232-41.
38. Dyer JE, Roth B, Hyma BA. Gamma-hydroxybutyrate withdrawal syndrome. *Ann Emerg Med.* 2001;37(2):147-53.
39. Narendran R, Frankle WG, Keefe R, Gil R, Martinez D, Slifstein M, Kegeles LS, Talbot PS, Huang Y, Hwang DR, Khenissi L, Cooper TB, Laruelle M, Abi-Dargham A. Altered prefrontal dopaminergic function in chronic recreational ketamine users. *Am J Psychiatr.* 2005;162(12):2352-9.
40. Ikonomidou C, Bosch F, Miksa M, Bittigau P, Vöckler J, Dikranian K, Tenkova TI, Stefovská V, Turski L, Olney JW. Blockade of NMDA receptors and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Science.* 1999;283(5398):70-4.
41. Zou X, Patterson TA, Divine RL, Sadovova N, Zhang X, Hanig JP, Paule MG, Slikker Jr W, Wang C. Prolonged exposure to ketamine increases neurodegeneration in the developing monkey brain. *Int J Dev Neurosci.* 2009;27(7):727-31.
42. Liao Y, Tang J, Ma M, Wu Z, Yang M, Wang X, Liu T, Chen X, Fletcher PC, Hao W. Frontal white matter abnormalities following chronic ketamine use: a diffusion tensor imaging study. *Brain.* 2010;133:2115-22.
43. Laranjeira R, Dunn J, Rassi R, Fernandes M. "Extase" (3,4 metilendioxi metanfetamina, MDMA): uma droga velha e um problema novo? *Rev ABP-APAL.* 1996;18(3):77-81.
44. Giorgi FS, Lazzeri G, Natale G, Iudice A, Ruggieri S, Paparelli A, Murri L, Fornai F. MDMA and seizures: A dangerous liaison? Cellular and Molecular Mechanisms of

Drugs of Abuse and Neurotoxicity: Cocaine, Ghb, and Substituted Amphetamines. Ann New York Acad Sci. 2006;1074:357-64.

45. Green AR, O'Shea E, Colado MI. A review of the mechanisms involved in the acute MDMA (ecstasy)-induced hyperthermic response. Eur J Pharmacol. 2004;500(1-3):3-13.

46. Mills EM, Rusyniak DE, Sprague JE. The role of the sympathetic nervous system and uncoupling proteins in the thermogenesis induced by 3,4-methylenedioxymethamphetamine. JMM. 2004;82(12):787-99.

47. Green AR, Sanchez V, O'Shea E, Saadat KS, Elliott JM, Colado MI. Effect of ambient temperature and a prior neurotoxic dose of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on the hyperthermic response of rats to a single or repeated ('binge' ingestion) low dose of MDMA. Psychopharmacology. 2004;173(3-4):264-9.

48. Rome ES. It's a rave new world: Rave culture and illicit drug use in the young. Cleve Clin J Med. 2001;68(6):541-50.

49. United Nations Office on Drugs and Crime - UNODC. World Drug Report [monograph online] 2011:19-44. Accessed July 31st 2011. Available from: www.unodc.org/documents/data-and-analysis/WDR2011/Global_and_regional_overview.pdf.

50. Drug Abuse Warning Network - DAWN (US). Available from: <https://dawninfo.samhsa.gov/default.asp>

51. National Forensic Laboratory Information System - NFLIS (US). Available from: <http://www.deadiversion.usdoj.gov/nflis>

52. Johnston L, O'Malley P, Bachman J, Schulenberg J. Monitoring the Future national survey results on drug use, 1975-2009. Volume I: Secondary school students (NIH Publication No. 10-7584). Bethesda, MD: National Institute on Drug Abuse. 2010.
53. Wojtowicz JM, Yarema MC, Wax PM. Withdrawal from gamma-hydroxybutyrate, 1,4-butanediol and gamma-butyrolactone: a case report and systematic review. *Can J Emerg Med.* 2008;10(1):69-74.
54. Friedman J, Westlake R, Furman M. "Grievous bodily harm": Gamma hydroxybutyrate abuse leading to a Wernicke-Korsakoff syndrome. *Neurology.* 1996;46(2):469-71.
55. Cottler LB, Womack SB, Compton WM, Ben-Abdallah A. Ecstasy abuse and dependence among adolescents and young adults: applicability and reliability of DSM-IV criteria. *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* 2001;16(8):599-606.
56. Leung KS, Cottler LB. Ecstasy and other club drugs: a review of recent epidemiologic studies. *Curr Opin Psychiatr.* 2008;21(3):234-241.
57. Benazzi F, Mazzoli M. Psychiatric illness associated with ecstasy. *Lancet.* Dec 14 1991;338(8781):1520.
58. Pallanti S, Mazzi D. MDMA (ecstasy) precipitation of panic disorder. *Biol Psychiatr.* 1992;32(1):91-5.
59. McGuire PK, Cope H, Fahy TA. Diversity of psychopathology associated with use of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (ecstasy). *Br J Psychiatr.* 1994;165:391-5.
60. Jansen, K.L.R. (1997) Adverse psychological effects associated with the use of Ecstasy (MDMA) and their treatment. In: *Ecstasy Reconsidered* (Saunders, N., ed.) pp112-128. Nicholas Saunders, 14 Neal's Yard, London WC2 9DP, United Kingdom.

61. Daumann J, Pelz S, Becker S, Tuchtenhagen F, Gouzoulis-Mayfrank E. Psychological profile of abstinent recreational Ecstasy (MDMA) users and significance of concomitant cannabis use. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2001;16(8):627-33.
62. Gamma A, Frei E, Lehmann D, Pascual-Marqui RD, Hell D, Vollenweider FX. Mood state and brain electric activity in Ecstasy users. *Neuroreport*. 2000;11(1):157-62.
63. McCann UD, Ricaurte GA. Drug abuse and dependence: hazards and consequences of heroin, cocaine and amphetamines. *Curr Opin Psychiatr*. 2000;13(3):321-5.
64. Morgan MJ, McFie L, Fleetwood LH, Robinson JA. Ecstasy (MDMA): are the psychological problems associated with its use reversed by prolonged abstinence? *Psychopharmacology*. 2002;159(3):294-303.
65. Parrott AC, Milani RM, Parmar R, Turner JJD. Recreational ecstasy/MDMA and other drug users from the UK and Italy: Psychiatric symptoms and psychobiological problems. *Psychopharmacology*. 2001;159(1):77-82.
66. Schifano F, Di Furia L, Forza C, Minicuci N, Bricolo R. MDMA ('ecstasy') consumption in the context of polydrug abuse: a report on 150 patients. *Drug Alcohol Depend*. 1998;52(1):85-90.
67. Thomasius R, Petersen K, Buchert R, Andresen B, Zapletalova P, Wartberg L, Nebeling B, Schmoltdt A. Mood, cognition and serotonin transporter availability in current and former ecstasy (MDMA) users. *Psychopharmacology*. 2003;167(1):85-96.
68. Milani RM, Parrott AC, Turner JD, Fox HC. Gender differences in self-reported anxiety, depression, and somatization among ecstasy/MDMA polydrug users, alcohol/tobacco users, and nondrug users. *Addict Behav*. 2004;29:965–971.

69. Schuster P, Lieb R, Lamertz C, Wittchen HU. Is the use of ecstasy and hallucinogens increasing? Results from a community study. *Eur Addiction Res.* 1998;4(1-2):75-82.
70. Lieb R, Schuetz CG, Pfister H, von Sydow K, Wittchen HU. Mental disorders in ecstasy users: a prospective-longitudinal investigation. *Drug Alcohol Depend.* 2002;68(2):195-207.
71. Roiser JP, Cook LJ, Cooper JD, Rubinsztein DC, Sahakian BJ. Association of a functional polymorphism in the serotonin transporter gene with abnormal emotional processing in ecstasy users. *Am J Psychiatr.* 2005;162(3):609-12.
72. Ruan Y, Li D, Li X, Qian HZ, Shi W, Zhang X, Yang Z, Zhang X, Wang C, Liu Y, Yu M, Xiao D, Hao C, Xing H, Hong K, Shao Y. Relationship between syphilis and HIV infections among men who have sex with men in Beijing, China. *Sex Transm Infect.* 2007;34(8):592-7.
73. Lau JT, Zhang J, Zhang L, Wang N, Cheng F, Zhang Y, Gu J, Tsui HY, Lan Y. Comparing prevalence of condom use among 15,379 female sex workers injecting or not injecting drugs in China. *Sex Transm Dis.* 2007;34(11):908-16.
74. Parsons JT, Kelly BC, Wells BE. Differences in club drug use between heterosexual and lesbian/bisexual females. *Addict Behav.* 2006;31(12):2344-9.
75. Isralowitz R, Reznik A, Spear SE, Brecht ML, Rawson RA. Severity of heroin use in Israel: comparisons between native Israelis and former Soviet Union immigrants. *Addiction.* 2007;102(4):630-7.
76. Byqvist S. Patterns of drug use among drug misusers in Sweden. Gender differences. *Subst Use Misuse.* 2006;41(13):1817-35.

77. Yen CF, Cheng CP, Tsai JL, Hsu SY. Family, peer and individual factors related to methylenedioxymethamphetamine use in Taiwanese adolescents. *Psychiatr Clin Neurosci*. 2007;61(5):552-7.
78. Lankenau SE, Sanders B, Bloom JJ, Hathazi D, Alarcon E, Tortu S, Clatts MC. First injection of ketamine among young injection drug users (IDUs) in three US cities. *Drug Alcohol Depend*. 2007;87(2-3):183-93.
79. Norris TF, Eyeson-Annan ML. Recent substance use and high levels of psychological distress among secondary school students in New South Wales. *NSW Public Health Bulletin* 2007;18(8) 125-9.
80. Sumnall AR, Woolfall K, Edwards S, Cole JC, Beynon CM. Use, function, and subjective experiences of gamma-hydroxybutyrate (GHB). *Drug Alcohol Depend*. 2008;92(1-3):286-90.
81. Parks KA. Club drugs: Reasons for and consequences of use. *J Psychoactive Drugs*. 2004;36(3):295-302.
82. Zuckerman DM. Impact of education and selected traits on sex-role related goals and attitudes. *J Vocat Behav*. 1979;14(2):248-54.
83. Zuckerman M. *Biological Expressions and Biosocial Bases of Sensation Seeking*. Cambridge Press; New York: 1994.
84. Hanson RF, Borntreger C, Self-Brown S, Kilpatrick DG, Saunders BE, Resnick HS, Amstadter A. Relations Among Gender, Violence Exposure, and Mental Health: The National Survey of Adolescents. *Am J Orthopsychiatry*. 2008;78(3):313-21.

85. Ramo DE, Myers MG, Brown SA. Psychometric Properties of a Revised Form of the Drug-Taking Confidence Questionnaire for Use with Adolescents. *J Child Adolesc Subst Abuse*. 2009;18(1):24-42.