Anais do Congresso Brasileiro de Iniciação Científica
(https://periodicos.unisanta.br/COB)

ISSN 2317-1316

ANÁLISE MULTISSISTÊMICA DA TOXICIDADE DO MDMA E SEUS METABÓLITOS POR MEIO DE MODELOS *IN SILICO*

MULTISYSTEM ANALYSIS OF MDMA TOXICITY AND ITS METABOLITES USING *IN SILICO* MODELS

Kaiê de Souza Farias, Vinicius Roveri, Walber Toma, Daniel Siquieroli Vilas Boas, Luciana Lopes Guimarães

Universidade Santa Cecília, Faculdade de Ciências da Saúde, Curso de Farmácia
E-mail para contato: kaie_souza@hotmail.com

RESUMO – O MDMA (3,4-metilenodioximetanfetamina), conhecido como ecstasy, apresenta toxicidade associada a múltiplos sistemas orgânicos. Este estudo avaliou, por meio de modelos QSAR da plataforma VEGA 1.1.5, o perfil toxicológico in silico do MDMA e de seis metabólitos humanos principais. Foram analisados endpoints de mutagenicidade, carcinogenicidade, aberração cromossômica, disfunção mitocondrial, cardiotoxicidade e neurotoxicidade. Os resultados demonstraram diferenças toxicológicas relevantes entre o MDMA e seus metabólitos, indicando potencial mutagênico, carcinogênico e neurocardiotóxico variável ao longo da biotransformação. Os achados sugerem que o metabolismo do MDMA pode atuar parcialmente como via de bioativação, contribuindo para diferentes perfis de risco toxicológico.

Palavras-chave: MDMA; Ecstasy; toxicologia *in silico*; VEGA; metabólitos.

ABSTRACT – MDMA (3,4-methylenedioxymethamphetamine), commonly known as ecstasy, presents toxicity associated with multiple organ systems. This study evaluated, through QSAR models available on the VEGA 1.1.5 platform, the in silico toxicological profile of MDMA and six major human metabolites. Endpoints related to mutagenicity, carcinogenicity, chromosomal aberration, mitochondrial dysfunction, cardiotoxicity, and neurotoxicity were analyzed. The results demonstrated relevant toxicological differences between MDMA and its metabolites, indicating variable mutagenic, carcinogenic, and neurocardiotoxic potential throughout biotransformation. The findings suggest that MDMA metabolism may partially act as a bioactivation pathway, contributing to different toxicological risk profiles.

Keywords: MDMA; Ecstasy; *in silico* toxicology; VEGA; metabolites.

ISSN 2317-1316

1 INTRODUÇÃO

Originalmente sintetizado em 1912 pelo químico Anton Köllisch, da empresa farmacêutica Merck, como composto intermediário no desenvolvimento de um agente hemostático, o MDMA teve suas propriedades psicoativas ignoradas por décadas e permaneceu em desuso até ser redescoberto na década de 1970 (WOLFGANG et al., 2025). Na década de 80, o uso recreativo explodiu e o ecstasy tornou-se símbolo da cultura da música eletrônica e, em 1984, foi classificado pela Drug Enforcement Administration (DEA) como Droga de Lista I, ao lado da heroína, sendo banido em todo o mundo (VAN AMSTERDAM et al., 2020). O risco de morte por êxtase é estimado entre 0,01% e 0,06% por usuário ao ano, comparável ao do álcool e da cocaína, com 853 mortes registradas no Reino Unido entre 1993 e 2016, evidenciando sua relevância toxicológica forense e de saúde pública (VAN AMSTERDAM et al., 2020).

Esse histórico coexiste com um renovado interesse científico e terapêutico pela molécula. Em 2017, a Food and Drug Administration (FDA) concedeu ao MDMA a designação de Breakthrough Therapy para uso assistido no tratamento do transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) (WOLFGANG et al., 2025). Contudo, em agosto de 2024, a FDA rejeitou oficialmente a aprovação clínica, concluindo que os riscos não superam os benefícios e exigindo novos ensaios de fase III por insuficiência de dados de segurança (FDA, 2024). Essa exigência regulatória reforça, de forma contundente, a necessidade de uma caracterização toxicológica rigorosa tanto da substância parental quanto de seus metabólitos (WOLFGANG et al., 2025). A interpretação forense de casos envolvendo MDMA é constantemente dificultada pela polifarmácia: em autópsias, o MDMA raramente é encontrado isolado no sangue, estando quase sempre combinado com álcool e outros compostos (VAN AMSTERDAM et al., 2020), o que reforça a necessidade de caracterizar seu perfil toxicológico de forma isolada.

O MDMA atua sobre neurônios monoaminérgicos, promovendo liberação massiva de serotonina (5-HT), noradrenalina (NA) e dopamina (CAPELA; CARVALHO, 2022). A hiperserotonemia aguda resultante é seguida de depleção prolongada nas regiões corticais e hipocampais, correlacionada com déficits cognitivos persistentes (MUSTAFA et al., 2020). O estresse oxidativo, gerado pela metabolização excessiva de 5-HT e pela auto-oxidação de metabólitos catecólicos, representa o elo entre esse mecanismo e o dano neuronal permanente (MUSTAFA et al., 2020). A toxicidade não se restringe ao sistema nervoso: no sistema

ISSN 2317-1316

cardiovascular manifesta-se por infarto e arritmias; no fígado, o MDMA é a principal causa de hepatotoxicidade em jovens abaixo de 25 anos; nos rins, lesões por rabdomiólise e hiponatremia podem ser fatais (SONG et al., 2010; BORA; YILMAZ; BORA, 2016). A base mecanística comum é a disfunção mitocondrial: inibição dos Complexos I e III, redução do potencial de membrana ($\Delta\Psi m$), queda na produção de ATP e ativação das vias apoptóticas, comprometendo simultaneamente neurônios, hepatócitos e cardiomiócitos (CAPELA; CARVALHO, 2022).

O MDMA é metabolizado majoritariamente no fígado (~80% da dose). A via principal, mediada pelo CYP2D6, gera o catecol HHMA, que a Catecol-O-Metiltransferase (COMT) converte em HMMA. A N-desalquilação, mediada pelo CYP3A4, origina MDA, que por rotas análogas produz HHA e HMA. Os metabólitos de fase I são ainda conjugados com glutationa, originando o 5-GS-N-Me-α-MeDA (SHEIKHOLESLAMI et al., 2021; POYATOS et al., 2022). Uma característica relevante é a autoinibição irreversível do CYP2D6 pelo próprio MDMA: doses crescentes levam a acúmulo plasmático desproporcional do MDMA e do MDA, explicando a toxicidade imprevisível de doses elevadas ou repetidas (SHEIKHOLESLAMI et al., 2021). Tanto os metabólitos oxidativos quanto os conjugados de glutationa são capazes de atingir órgãos periféricos e exercer toxicidade direta (CAPELA; CARVALHO, 2022).

Diante da escassez de dados toxicológicos experimentais para os metabólitos do MDMA, a abordagem *in silico* por modelos de Relação Quantitativa Estrutura-Atividade (QSAR) constitui alternativa metodológica fundamentada para a triagem e hierarquização do risco toxicológico (ŠOŠA, 2025). Os modelos QSAR correlacionam descritores moleculares com atividades biológicas conhecidas e têm demonstrado viabilidade crescente na toxicologia forense preditiva, especialmente para substâncias com dados experimentais limitados (ŠOŠA, 2025; JUROWSKI; FRYDRYCH, 2026).

A plataforma VEGA, desenvolvida pelo *Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS*, reúne modelos validados segundo os princípios da Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE) e inclui avaliação do Domínio de Aplicabilidade (ADI), que quantifica a confiabilidade de cada predição de 0 a 1: ADI $\geq$ 0,8 indica alta confiabilidade; 0,6–0,8, moderada; e < 0,6, baixa (DANIELI et al., 2023). A convergência entre a relevância epidemiológica e forense do MDMA, a complexidade metabólica da substância e a escassez de dados toxicológicos para seus metabólitos evidencia uma lacuna que métodos experimentais convencionais têm dificuldade de suprir (ŠOŠA, 2025; JUROWSKI; FRYDRYCH, 2026). A análise comparativa dos sete compostos pela plataforma VEGA

ISSN 2317-1316

oferece, portanto, oportunidade de mapear sistematicamente o potencial toxicológico diferencial ao longo da trajetória metabólica do MDMA em humanos (DANIELI et al., 2023).

O presente trabalho tem por objetivo avaliar o perfil toxicológico *in silico* do MDMA e de seus seis principais metabólitos humanos, MDA, HHMA, HHA, HMMA, HMA e 5-GS-N-Me-α-MeDA, por meio de modelos QSAR disponíveis na plataforma VEGA, abrangendo *endpoints* de mutagenicidade, carcinogenicidade, disfunção mitocondrial, cardiotoxicidade e neurotoxicidade, com o intuito de identificar compostos com potencial toxicológico diferencial em relação à substância parental e contribuir para a caracterização toxicológica do MDMA de relevância clínica e forense.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Foram selecionados sete compostos para análise: o MDMA e seus seis principais metabólitos identificados em humanos, MDA, HHMA (3,4-dihidroximetanfetamina), HHA (3,4-dihidroxianfetamina), HMMA (4-hidróxi-3-metoximetanfetamina), HMA (4-hidróxi-3-metoxianfetamina) e 5-GS-N-Me-α-MeDA (5-glutationil-N-metil-α-metildopamina), com base em dados farmacocinéticos de estudos de administração controlada em humanos que identificam e quantificam esses compostos no plasma após exposição ao MDMA (POYATOS et al., 2022; SHEIKHOLESLAMI et al., 2021). As estruturas moleculares foram obtidas do banco de dados PubChem (NCBI) em formato SMILES e sua integridade foi verificada antes da inserção nos modelos.

As predições toxicológicas foram realizadas com a plataforma VEGA (Virtual models for property Evaluation of chemicals within a Global Architecture), versão 1.1.5, desenvolvida pelo *Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS* e validada segundo os princípios da OCDE para modelos QSAR (DANIELI et al., 2023). Foram empregados dez modelos em quatro categorias de *endpoints*: mutagenicidade, carcinogenicidade, toxicidade celular, abrangendo aberração cromossômica, disfunção mitocondrial e cardiotoxicidade, e neurotoxicidade, com modelos para acetilcolinesterase (AChE), canais de sódio voltagem-dependentes (VGSC) e receptor NMDA.

Para cada predição foi registrado o Índice de Domínio de Aplicabilidade (ADI), calculado com base em similaridade química ao conjunto de treinamento, acurácia local do modelo, presença de fragmentos estruturais raros e intervalos dos descritores moleculares utilizados

ISSN 2317-1316

(DANIELI et al., 2023). Adotaram-se os limiares da plataforma VEGA: ADI ≥ 0,8 indica alta confiabilidade; entre 0,6 e 0,8, confiabilidade moderada; e abaixo de 0,6, baixa confiabilidade. Apenas predições com ADI ≥ 0,6 foram consideradas interpretáveis para fins de análise comparativa. A predição de consenso por *endpoint* foi determinada pela maioria simples dos modelos com ADI satisfatório, e os resultados foram organizados em tabelas comparativas, considerando as diferenças estruturais entre os compostos, presença do anel metilenodioxi, grau de hidroxilação, grupos catecólicos e extensão da cadeia aminada, como elementos explicativos das variações observadas nos perfis toxicológicos preditos.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise *in silico* do MDMA e de seus seis principais metabólitos humanos revelou variação toxicológica significativa ao longo da trajetória metabólica da substância, com determinados metabólitos apresentando perfis de risco iguais ou superiores ao do composto parental em *endpoints* específicos. Esse padrão é consistente com o conceito de bioativação metabólica: os metabólitos oxidativos gerados pelo metabolismo de fase I são conhecidos por atingir órgãos periféricos e exercer toxicidade direta (SONG et al., 2010). Os resultados completos das predições encontram-se disponíveis na Tabela 1.

Tabela 1. Perfil toxicológico consolidado do MDMA e seus metabólitos humanos por análise in silico (plataforma VEGA)

Composto	Mut.	Carc.	Ab. Crom.	D. Mito.	C. Apical	C. Multi.	AChE	VGSC	NMDA
MDMA	– (0,83)	+ (0,94)	– (0,65)	– (1,00)	+ (0,92)	+ (1,00)	+ (0,65)	– (0,62)	+ (0,63)
MDA	– (0,84)	+ (0,95)	+ (0,66)	**NI**	+ (0,93)	**NI**	+ (0,66)	– (0,73)	**NI**
HHMA	– (0,95)	– (0,77)	**NI**	– (0,97)	+ (0,96)	**NI**	**NI**	– (0,62)	+ (0,89)
HHA	+ (0,94)	– (0,94)	**NI**	– (0,98)	+ (0,97)	**NI**	**NI**	– (0,73)	+ (0,74)

ISSN 2317-1316

HMMA	– (0,94)	– (0,78)	– (0,94)	– (0,97)	+ (0,94)	+ (0,81)	**NI**	– (0,74)	+ (0,88)
HMA	– (0,94)	– (0,79)	+ (0,66)	– (0,97)	**NI**	+ (0,81)	**NI**	– (0,74)	+ (0,74)
5-GS	– (0,89)	– (0,84)	**NI**	– (0,89)	+ (0,74)	– (0,90)	+ (0,62)	– (0,60)	– (0,61)

Legenda dos cabeçalhos: Mut. = Mutagenicidade; Carc. = Carcinogenicidade; Ab. Crom. = Aberração Cromossômica; D. Mito. = Disfunção Mitocondrial; C. Apical = Cardiotoxicidade Apical; C. Multi. = Cardiotoxicidade Multitask; AChE = Acetilcolinesterase; VGSC = Canais de Sódio Voltagem-Dependentes; NMDA = Receptor N-metil-D-aspartato.

Legenda dos resultados: (+) presença de atividade; (–) ausência de atividade; NI = não interpretável (ADI < 0,6 ou ADI = 0). Valores entre parênteses indicam o Índice de Domínio de Aplicabilidade (ADI) do modelo mais confiável para o respectivo composto/*endpoint*.

Na avaliação da mutagenicidade, o HHA foi o único composto classificado como mutagênico pelo consenso entre os modelos com AD satisfatório. Esse resultado é mecanisticamente coerente: o HHA é um catecol com grupo amina primária livre que, ao ser oxidado, gera orto-quinonas eletrofílicas capazes de formar adutos covalentes com bases nitrogenadas do DNA e induzir mutações por erros de replicação (SONG et al., 2010; JENG; WELLS, 2010). Adicionalmente, estudos demonstraram que o MDMA e seus análogos geram radicais livres que induzem a lesão oxidativa 8-oxo-desoxiguanosina (8-oxo-dG) no DNA, marcador de dano genotóxico com papel mutagênico e carcinogênico estabelecido (JENG; WELLS, 2010). O MDMA e o MDA acionaram alertas estruturais em modelos específicos, mas sem atingir consenso positivo, resultado consistente com estudos regulatórios que documentaram ausência de efeito genotóxico do MDMA em Teste de Ames, aberração cromossômica e micronúcleo in vivo em concentrações clinicamente relevantes (COHEN et al., 2021), evidenciando que os modelos QSAR capturam potencial estrutural, não necessariamente comportamento experimental em todas as condições.

Na avaliação da carcinogenicidade, MDMA e MDA foram os únicos positivos no consenso. O resultado é aparentemente contraintuitivo, pois os catecóis são quimicamente mais reativos. A explicação reside nas características dos conjuntos de treinamento: compostos anfetamínicos com núcleo metilenodioxi intacto estão representados por carcinógenos

ISSN 2317-1316

conhecidos, enquanto os catecóis fragmentados apresentam perfil estrutural periférico a esse espaço, com ADIs consistentemente inferiores (DANIELI et al., 2023). A análise do modelo ISS ilustra esse mecanismo de forma concreta: dentre os 54 fragmentos estruturais codificados como carcinogênicos, o alerta SA54 (1,3-Benzodioxoles) corresponde diretamente ao anel metilenodioxi presente no MDMA e no MDA, mas ausente nos metabólitos catecólicos e metoxilados após abertura desse anel pelo metabolismo de fase I, de modo que esses compostos não ativam nenhuma regra de carcinogenicidade do modelo por ausência de cobertura estrutural, e não por ausência de risco real (BENIGNI; BOSSA, 2008; DANIELI et al., 2023).

Para aberração cromossômica, quatro compostos foram positivos (MDA, HHMA, HHA e HMA), porém HHMA e HHA apresentaram ADI igual a zero, tornando suas predições não interpretáveis. Os únicos positivos confiáveis foram MDA e HMA, ambos produtos de N-desalquilação. Esse processo favorece a exposição de sítios catecólicos à oxidação e a formação de orto-quinonas que atuam como venenos da topoisomerase II, estabilizando o complexo enzima-DNA e induzindo quebras de dupla fita cromossômica (McCLENDON; OSHEROFF, 2007; SONG et al., 2010).

O modelo de disfunção mitocondrial produziu resultado que requer interpretação cuidadosa. O único positivo foi o MDA, com ADI igual a zero, não interpretável. O MDMA foi negativo com ADI máximo (1,0), resultado confiável dentro do espaço químico do modelo, mas que não deve ser interpretado como ausência do efeito. A explicação é metodológica e documentada no Quantitative Model Reporting Format (QMRF) do modelo (VIGANÒ, 2024): o algoritmo emprega redes neurais de Processamento de Linguagem Natural (NLP) que processam a notação SMILES como texto, sem uso de descritores moleculares físico-químicos convencionais, sendo que o próprio documento declara que *"molecular descriptors are not used"*. O conjunto de treinamento, composto por 232 compostos do banco ICE/NIEHS, predominantemente fármacos, pesticidas e compostos industriais, não contém representação de anfetaminas substituídas, fato evidenciado pelo ADI igual a zero do MDA. Adicionalmente, a seção 8 do QMRF é classificada integralmente como "NA - *not available*", indicando ausência de interpretação mecanística declarada, o que impede a captura do mecanismo de inibição enzimática dos Complexos I e III característico dessa classe (VIGANÒ, 2024). Essa limitação contrasta com a vasta literatura experimental que documenta inibição dos Complexos I e III, depleção de ATP e perda do potencial de membrana mitocondrial induzidos pelo MDMA in

ISSN 2317-1316

vitro e in vivo (CAPELA; CARVALHO, 2022), e deve ser interpretada como inadequação do modelo, não como ausência do fenômeno.

Na cardiotoxicidade, o modelo Apical identificou cinco compostos positivos com alta confiabilidade: MDMA (0,919), MDA (0,926), HHMA (0,955), HHA (0,969) e HMMA (0,940). O HMA, apesar de positivo, apresentou ADI zero, não interpretável. O resultado é biologicamente coerente com o mecanismo simpaticomimético indireto do MDMA, documentado em preparações atriais humanas: liberação de noradrenalina, ativação da via Gs–AMPc–PKA, fosforilação da troponina I e amplificação do transiente de Ca^{2+} intracelular, gerando substrato arritmogênico (NEUMANN et al., 2023). O modelo Cardiotox Multitask apresentou padrão distinto: MDMA (ADI 1,0), HMMA (0,814) e HMA (0,809) foram positivos, enquanto MDA, HHMA e HHA foram negativos com ADI zero, não interpretáveis. O 5-GS foi negativo com ADI 0,899, indicando ausência de interação relevante com os alvos iônicos avaliados.

Na neurotoxicidade, a predição de inibição da AChE foi positiva para MDMA, MDA e 5-GS com AD moderado, consistente com evidências de que o MDMA estimula a liberação de acetilcolina no córtex pré-frontal e estriado via receptores 5-HT4 e D1 (GUDELSKY; YAMAMOTO, 2008). Os demais compostos apresentaram ADI zero, sendo não interpretáveis. Para o receptor NMDA, MDMA, HHMA, HHA, HMMA e HMA foram positivos com AD satisfatório. O MDA foi negativo com ADI zero. A concentração de resultados positivos nos metabólitos catecólicos e metoxilados é biologicamente significativa: o MDMA eleva glutamato extracelular no hipocampo via hiperserotonemia, ativando receptores NMDA e gerando excitotoxicidade neuronal (MUSTAFA et al., 2020), e a predição positiva para os metabólitos sugere que eles podem amplificar esse efeito por afinidade estrutural direta ao receptor, independentemente da serotonina. Todos os compostos foram negativos para VGSC, com ADI moderado (0,595–0,744), diferenciando o MDMA da cocaína, que bloqueia esses canais por mecanismo de estabilização em estados inativados (O'LEARY, 2010).

A análise integrada dos resultados permite delinear perfis diferenciados. O HHA destaca-se pelo perfil genotóxico mais preocupante, único mutagênico por consenso, com cardiotoxicidade apical e atividade NMDA confiáveis. O MDA sobressai em carcinogenicidade, aberração cromossômica e cardiotoxicidade apical, e estudos experimentais demonstraram que o MDA produz maior redução de terminais axonais serotoninérgicos do que o MDMA na mesma dose (O'HEARN et al., 1988). Ambos são produtos predominantes da via

ISSN 2317-1316

CYP3A4, o que tem implicação direta para a variabilidade interindividual: metabolizadores lentos do CYP2D6 desviam o metabolismo para essa via e acumulam mais MDA, apresentando maior impacto cardiovascular e de efeitos subjetivos (SCHMID et al., 2016; SHEIKHOLESLAMI et al., 2021), o que pode refletir a exposição diferencial a compostos com perfis toxicológicos mais graves. A genotipagem do CYP2D6 poderia, portanto, auxiliar na interpretação de casos clínicos e post-mortem de intoxicação por ecstasy.

As principais limitações da abordagem adotada incluem a inadequação estrutural do modelo de disfunção mitocondrial para anfetaminas, o expressivo número de predições com ADI zero que reduziu a cobertura comparativa, e a incapacidade dos modelos de incorporar fatores dinâmicos como metabolismo de fase II, polifarmácia e exposição crônica (VAN AMSTERDAM et al., 2020). As predições devem ser interpretadas como hipóteses toxicológicas prioritárias para validação experimental, não como diagnósticos definitivos, em conformidade com o papel complementar dos métodos *in silico* na toxicologia regulatória e forense (ŠOŠA, 2025). A mutagenicidade do HHA e a toxicidade mitocondrial do MDA representam as prioridades mais diretas para estudos futuros, e o mapeamento toxicológico sistemático aqui realizado contribui para as avaliações de segurança do MDMA em contexto terapêutico, especialmente relevante após a exigência de novos ensaios de fase III pela FDA em 2024 (FDA, 2024; JUROWSKI; FRYDRYCH, 2026; ŠOŠA, 2025).

4 CONCLUSÃO

A análise *in silico* do MDMA e de seus seis principais metabólitos humanos por modelos QSAR da plataforma VEGA demonstrou que a biotransformação hepática opera parcialmente como via de bioativação, gerando compostos com perfis toxicológicos distintos e potencialmente mais graves que o parental em *endpoints* específicos. O HHA destacou-se como único mutagênico por consenso, o MDA como o de maior preocupação em carcinogenicidade e aberração cromossômica, e a cardiotoxicidade apical foi o *endpoint* de maior prevalência. A avaliação sistemática do Domínio de Aplicabilidade foi decisiva para a integridade interpretativa dos resultados, e os achados contribuem para a caracterização toxicológica de compostos sem dados experimentais humanos disponíveis, com relevância clínica, forense e regulatória, especialmente após a exigência de novos ensaios de segurança pela FDA em 2024. Como perspectivas futuras, prioriza-se a validação experimental da mutagenicidade do HHA

ISSN 2317-1316

por Teste de Ames e a investigação da toxicidade mitocondrial do MDA em modelos neurais dopaminérgicos.

5 DECLARAÇÃO DE USO DE IA

Declaração de Uso de IA: Durante a elaboração deste trabalho, utilizou-se a ferramenta Claude (Anthropic, versão Sonnet 4.6) como suporte pontual na busca e triagem de referências bibliográficas complementares, bem como na verificação ortográfica. A redação do conteúdo foi realizada integralmente pelo autor, e todo o material gerado pela ferramenta foi revisado, editado e validado por este, que assume total responsabilidade pelo texto final.

6 REFERÊNCIAS

BENIGNI, R.; BOSSA, C.; JELIAZKOVA, N.; NETZEVA, T.; WORTH, A. *The Benigni/Bossa rulebase for mutagenicity and carcinogenicity: a module of Toxtree*. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2008. (JRC Scientific and Technical Reports, EUR 23241 EN).

Bora F, Yilmaz F, Bora T. Ecstasy (MDMA) and its effects on kidneys and their treatment: a review. Iranian Journal of Basic Medical Sciences. 2016;19(11):1151-1158.

Capela JP, Carvalho F. A review on the mitochondrial toxicity of "ecstasy" (3,4-methylenedioxymethamphetamine, MDMA). Current Research in Toxicology. 2022;3:100075.

Cohen IV, Barber L, Dubnicka TP, Hurtado SB, Tincher SA, Stankowski LF Jr, Yazar-Klosinski B. Three regulatory compliant test systems show no signs of MDMA-related genotoxicity. Journal of Psychopharmacology. 2021;35(11):1431-1434.

Danieli A, Colombo E, Raitano G, Lombardo A, Roncaglioni A, Manganaro A, Sommovigo A, Carnesecchi E, Dorne JCM, Benfenati E. The VEGA tool to check the applicability domain gives greater confidence in the prediction of *in silico* models. International Journal of Molecular Sciences. 2023;24(12):9894.

FDA - Food and Drug Administration. Complete Response Letter: NDA 215455. Silver Spring: FDA; 2024.

Gudelsky GA, Yamamoto BK. Actions of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on cerebral dopaminergic, serotonergic and cholinergic neurons. Pharmacology, Biochemistry and Behavior. 2008;90(2):198-207.

ISSN 2317-1316

Jeng W, Wells PG. Reduced 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ecstasy)-initiated oxidative DNA damage and neurodegeneration in prostaglandin H synthase-1 knockout mice. ACS Chemical Neuroscience. 2010;1(5):366-380.

Jurowski K, Frydrych A. First toxicity profile of aminoindane-based new psychoactive substances: 2-aminoindane (2-AI) and N-methyl-2-aminoindane (NM-2-AI): comprehensive prediction of toxicological *endpoints* important from clinical and forensic perspective using *in silico* multi-approach. Toxicology in Vitro. 2026;110:106149.

McClendon AK, Osheroff N. DNA topoisomerase II, genotoxicity, and cancer. Mutation Research. 2007;623(1-2):83-97.

Mustafa NS, Bakar NHA, Mohamad N, Adnan LHM, Fauzi NFAM, Thoarlim A, Omar SHS, Hamzah MS, Yusoff Z, Jufri M, Ahmad R. MDMA and the brain: a short review on the role of neurotransmitters in neurotoxicity. Basic and Clinical Neuroscience. 2020;11(4):381-388.

Neumann J, Azatsian K, Höhm C, Hofmann B, Gergs U. Cardiac effects of ephedrine, norephedrine, mescaline, and 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in mouse and human atrial preparations. Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology. 2023;396(2):275-287.

O'Hearn E, Battaglia G, De Souza EB, Kuhar MJ, Molliver ME. Methylenedioxyamphetamine (MDA) and methylenedioxymethamphetamine (MDMA) cause selective ablation of serotonergic axon terminals in forebrain: immunocytochemical evidence for neurotoxicity. The Journal of Neuroscience. 1988;8(8):2788-2803.

O'Leary ME, Hancox JC. Role of voltage-gated sodium, potassium and calcium channels in the development of cocaine-associated cardiac arrhythmias. British Journal of Clinical Pharmacology. 2010;69(5):427-442.

Poyatos L, Lo Faro AF, Berardinelli D, Sprega G, Malaca S, Pichini S, Huestis MA, Papaseit E, Pérez-Mañá C, Busardò FP, Farré M. Methylone and MDMA pharmacokinetics following controlled administration in humans. International Journal of Molecular Sciences. 2022;23(23):14636.

Schmid Y, Vizeli P, Hysek CM, Prestin K, Meyer zu Schwabedissen HE, Liechti ME. CYP2D6 function moderates the pharmacokinetics and pharmacodynamics of 3,4-methylenedioxymethamphetamine in a controlled study in healthy individuals. Pharmacogenetics and Genomics. 2016;26(8):397-401.

Sheikholeslami B, Tootoonchi Z, Lavasani H, Hosseinzadeh Ardakani Y, Rouini M. Investigation of the inhibitory effect of MDMA on cytochrome P450 3A4 in isolated perfused rat liver model using tramadol. Advanced Pharmaceutical Bulletin. 2021;11(3):530-536.

Song BJ, Moon KH, Upreti VV, Eddington ND, Lee IJ. Mechanisms of MDMA (ecstasy)-induced oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and organ damage. Current Pharmaceutical Biotechnology. 2010;11(5):434-443.

ISSN 2317-1316

Šoša I. *In silico* forensic toxicology: is it feasible? Toxics. 2025;13(9):790.

Van Amsterdam J, Pennings E, Van den Brink W. Fatal and non-fatal health incidents related to recreational ecstasy use. Journal of Psychopharmacology. 2020;34(6):591-599.

Viganò EL. Mitochondrial Dysfunction Model V1.0. QMRF Report. Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri; 2024.

Wolfgang AS, Fonzo GA, Gray JC, Krystal JH, Grzenda A, Widge AS, Kraguljac NV, McDonald WM, Rodriguez CI, Nemeroff CB. MDMA and MDMA-assisted therapy. The American Journal of Psychiatry. 2025;182(1):79-103.