

Revisão da Literatura

Êxtase (MDMA): efeitos farmacológicos e tóxicos, mecanismo de ação e abordagem clínica

Ecstasy (MDMA): pharmacological and toxic effects, mechanism of action and clinical management

CAROLINE ADDISON CARVALHO XAVIER¹, PATRÍCIA LEAL DANTAS LOBO², MARTA MARIA DE FRANÇA FONTELES³, SILVÂNIA MARIA MENDES DE VASCONCELOS⁴, GLAUCE SOCORRO DE BARROS VIANA⁴, FRANCISCA CLÉA FLORENÇO DE SOUSA⁴

¹ Professora da Universidade do Estado do Rio Grande do Norte (UERN).

² Doutoranda em Farmacologia do Curso de Pós-graduação em Farmacologia do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC), Mestre em Clínica Odontológica pela UFC.

³ Professora de Farmacologia Aplicada do Departamento de Farmácia da UFC.

⁴ Professora de Farmacologia do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da UFC.

Recebido: 18/09/2007 – Aceito: 10/12/2007

Resumo

Contexto: O 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA, êxtase) é um derivado da anfetamina, cujo consumo por jovens tem aumentado. **Objetivos:** Conduzir uma revisão de literatura sobre os aspectos farmacológicos e fisiopatológicos do MDMA, incluindo o mecanismo de ação que possa explicar os efeitos neurotóxicos e a toxicidade aguda e a longo prazo. **Métodos:** Revisão da literatura usando as palavras-chave: 3,4-methylenedioxymethamphetamine, ecstasy, neurotoxicity, intoxication, drug abuse, por intermédio do MEDLINE e LILACS. A busca incluiu todos os artigos publicados no período entre 1985 e 2007. **Resultados:** Ainda existem muitas questões sem respostas sobre a farmacologia do êxtase e a fisiopatologia dos efeitos tóxicos dessa substância. A simples descrição do mecanismo de ação é insuficiente para explicar todos os efeitos induzidos pelo êxtase. O mecanismo exato responsável por mediar os efeitos tóxicos do MDMA sobre os neurônios da serotonina precisa ser elucidado. **Conclusões:** Existem poucas informações na literatura sobre a farmacologia e o mecanismo de ação do MDMA que possam explicar os efeitos neurotóxicos e outros efeitos fisiopatológicos. São necessários mais estudos para que o profissional de saúde possa obter informações e conhecimentos a fim de combater os efeitos terríveis do êxtase na população jovem vulnerável.

Xavier, C.A.C. et al. / *Rev. Psiq. Clín* 35 (3); 96-103, 2008

Palavras-chave: 3,4-metilenodioximetanfetamina, êxtase, neurotoxicidade, intoxicação, abuso de drogas.

Abstract

Background: The consumption of the amphetamine derivative 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ecstasy) by young people increased in the past years. **Objectives:** To conduct a literature review on the pharmacology of MDMA and particularly with respect to the putative mechanism of action implicated in the acute and long-term toxicity and neurotoxic effects. **Methods:** A literature review using the key words: 3,4-methylenedioxymethamphetamine, ecstasy, neurotoxicity, intoxication, abuse drugs was performed in the databases MEDLINE and LILACS. The search covered all articles published between 1985 and 2007. **Results:** There were still many unanswered questions regarding the pharmacology of ecstasy and the pathophysiology of its toxic effects. The fundamental mechanism of action is insufficient to explain all effects induced by the drug. The exact mechanism responsible for mediating the toxic effects of MDMA on 5-HT neurons remain to be elucidated. **Discussion:** There is limited information in published literature about the underlying pharmacology and mechanism of action that could account for the neurotoxic and other pathophysiological effect of MDMA.

Xavier, C.A.C. et al. / *Rev. Psiq. Clín* 35 (3); 96-103, 2008

Key-words: 3,4-methylenedioxymethamphetamine, ecstasy, neurotoxicity, intoxication, drug abuse.

Introdução

Êxtase é o nome popular, ou “de rua”, dado à substância quimicamente identificada como 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA). Muitos dos comprimidos de êxtase contêm uma enorme variedade de componentes, incluindo 3,4-metilenodioxietilamfetamina (MDEA), 3,4-metilenodioxianfetamina (MDA), mas o principal constituinte é o 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) (Figura 1), nome comumente usado nos estudos científicos para se referir ao êxtase¹.

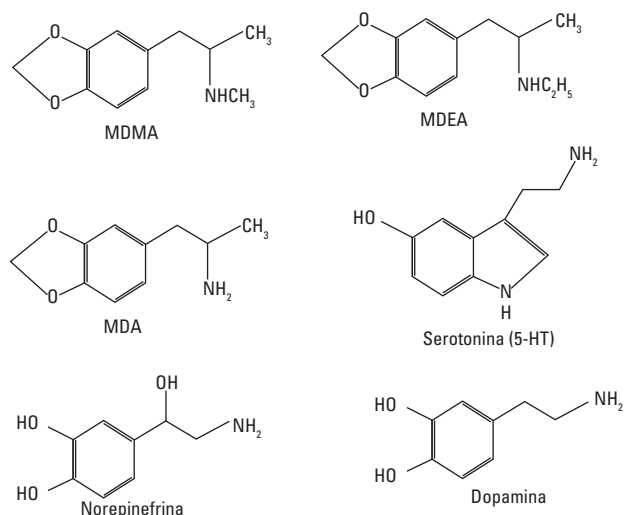


Figura 1. Estrutura química do MDMA (êxtase), MDEA, MDA e neurotransmissores.

O MDMA é um composto derivado da metanfetamina, que apresenta propriedades estimulantes, derivadas das anfetaminas, e alucinógenas, derivadas da mescalina². O MDMA interfere em vários neurotransmissores causando liberação de serotonina (5-hidroxitriptamina), dopamina e norepinefrina no sistema nervoso central³, os quais estão envolvidos no controle do humor, termorregulação, sono, apetite e no controle do sistema nervoso autônomo^{1,3}. A figura 1 mostra a estrutura química desses importantes neurotransmissores.

O MDMA foi sintetizado e patenteado pelo laboratório alemão Merck, em 1912, como inibidor do apetite, mas não se tornou comercialmente viável principalmente em razão de vários efeitos adversos. Em 1950, ressurgiu como método para reduzir a inibição em pacientes submetidos à psicanálise, atuando como elevador do estado de ânimo e complemento nas psicoterapias⁴. Em 1953, o MDMA reapareceu nos Estados Unidos, quando o exército americano testou inúmeras substâncias com fins militares⁵.

O período compreendido entre os anos de 1977 e 1984 ficou conhecido como a época áurea do êxtase². Segundo Saunders⁵, alguns terapeutas reconheciam que o MDMA era uma poderosa ferramenta, considerada a penicilina para a alma. Mas, em 1985, o MDMA tornou-se restrito

nos Estados Unidos, fazendo parte da Lista I do Convênio de Substâncias Psicotrópicas, que inclui substâncias com elevado potencial de abuso, sem benefício terapêutico e de uso inseguro, mesmo com supervisão médica⁶. No Brasil é considerada substância de uso proscrito, definida pela Portaria da Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde de número 344, de 12 de maio de 1998.

Estudos realizados na Europa e nos Estados Unidos demonstraram que os adultos jovens conheciam e alguns faziam uso do MDMA. Na maioria dos países da União Européia, 0,5% a 6% de adultos jovens entre 15 e 34 anos reportaram já ter usado êxtase nos últimos 12 meses⁷. Segundo Saunders⁵, 6% dos estudantes ingleses já fizeram uso do êxtase, número que sobe para 13% entre os universitários. No Reino Unido, 13% dos universitários já foram encontrados usando êxtase⁸, mas segundo White *et al.*⁹, tanto nessa região como nos Estados Unidos, o uso do êxtase está recentemente estabilizado, ao contrário de países europeus, como a França, onde o uso continua aumentando. Na Alemanha, por exemplo, o êxtase é uma das substâncias ilícitas de maior preferência entre os jovens, somente perdendo para a maconha, e na Austrália é a terceira substância ilícita mais utilizada⁸.

No Brasil, em um estudo que comparou as prevalências de uso de diversas drogas entre estudantes de graduação da Universidade de São Paulo (USP), no período compreendido entre 1996 e 2001, observou-se um aumento do uso experimental e regular de cocaína, crack, anfetaminas e inalantes. As drogas que mostraram aumento significativo durante a vida foram álcool, tabaco, maconha, inalantes, alucinógenos, anfetaminas, anticolinérgicos, barbitúricos e drogas ilícitas em geral¹⁰. Estudos sobre o uso do êxtase no Brasil ainda são escassos, mas alguns dados indicam que o consumo do MDMA no país tem aumentado, considerando, por exemplo, o elevado número de apreensões de comprimidos do êxtase, assim como a descoberta do primeiro laboratório clandestino para a síntese do MDMA, na cidade de São Paulo¹¹.

Segundo Baptista *et al.*¹², o uso do êxtase na cidade de São Paulo e imediações ganhou relevância ao longo da década de 1990, em clubes noturnos e *raves*, ao som de música eletrônica. Os usuários são jovens adultos, com boa formação escolar, inseridos no mercado de trabalho, pertencentes às classes sociais privilegiadas, sendo poliusuários de drogas. Quanto ao padrão de uso da droga, observaram-se dois perfis de usuários, “geração *rave*”, usuários mais recentes, que iniciaram o uso com o surgimento das *megaraves* no final da década de 1990, e os chamados “filhos do *Hell’s Club*”, usuários mais antigos (início da década de 1990).

Em outro estudo¹³, procurou-se identificar os padrões e efeitos do MDMA entre usuários da cidade de São Paulo. Demonstrou-se que, dos 52 indivíduos entrevistados, 61,6% usavam êxtase pelo menos uma vez por semana e que o uso ocorria freqüentemente na compa-

nhia de várias pessoas (63%), em ambientes ligados ao prazer noturno, como *raves* (78,8%). Os efeitos atribuídos ao êxtase foram, principalmente, positivos (felicidade, empatia, sensação de saciedade e energia).

Embora os efeitos do êxtase percebidos pelos usuários sejam predominantemente positivos, há inúmeros relatos de reações adversas e mortes relacionadas à sua ingestão^{14,15}. Com base nas considerações anteriores, o objetivo deste estudo é realizar uma revisão da literatura médico-científica sobre a farmacologia do êxtase (MDMA), mostrando seus principais efeitos tóxicos, mecanismo de ação e tratamento da intoxicação, bem como alertar para a possibilidade de ocorrência de mortes relacionadas à ingestão do MDMA.

Metodologia

Neste estudo fez-se uma revisão bibliográfica sobre o MDMA, mais conhecido como “êxtase”, uma substância de abuso em expansão entre os jovens. Descreveram-se a farmacocinética do MDMA, os efeitos agudos e crônicos, assim como a intoxicação grave. O mecanismo de ação foi relatado a fim de justificar os efeitos tóxicos e as possibilidades terapêuticas de reverter as principais complicações associadas ao uso do MDMA.

Realizou-se revisão sistemática de 1985 até 2007 por meio do MEDLINE e LILACS, utilizando-se as seguintes palavras-chaves: 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA), ecstasy, neurotoxicity, intoxication, drug abuse. Foram selecionados artigos publicados entre 1985 e 2007, preferencialmente artigos de revisão, revisões sistemáticas e estudos epidemiológicos. Todos os artigos encontrados foram utilizados.

Farmacocinética

Os efeitos psicoestimulantes do MDMA são observados 20 a 60 minutos após a ingestão de doses moderadas do êxtase (75 a 100 mg), persistindo por 2 a 4 horas. O pico de concentração plasmática ocorre 2 horas após administração oral, e os níveis residuais (0,005 mg/L) são encontrados 24 horas após a última dose¹⁶. A área sobre a curva do MDMA sugere uma farmacocinética não linear, ou seja, o consumo de doses elevadas da substância pode produzir aumento desproporcional nos níveis plasmáticos¹⁷. A principal via de administração do êxtase é a oral, e as formas farmacêuticas de administração oral mais comuns são comprimidos, tabletes e cápsulas¹⁷.

O MDMA é amplamente distribuído no organismo dos mamíferos, atravessa facilmente as membranas biológicas e a barreira hematoencefálica¹⁸. O tempo de meia-vida plasmática do MDMA é de 7,6 horas e, em casos de intoxicação, são necessárias 6 a 8 meias-vidas para a completa eliminação da droga. O nível plasmático do MDMA, em torno de 8 mg/L, é considerado nível de intoxicação grave, sendo necessárias 24 horas para

a diminuição dos níveis plasmáticos (1 mg/L) que produziria menos efeitos tóxicos¹⁹.

A eliminação da droga depende parcialmente do metabolismo hepático. Cerca de 65% da dose de êxtase é eliminada sem metabolização, por excreção renal. O MDMA é N-desmetilado, pela CYP2D6, na substância ativa 3,4-metilenodioxianfetamina (MDA). O MDMA e o MDA são também O-desmetilados para formar o 3,4-metilenodiidroxianfetamina (HHA) e o 3,4-diidroxianfetamina (HHMA), respectivamente. Ambos, HHMA e HHA, são subsequentemente O-metilados pela catecol O metiltransferase (COMT) em 4-hidroxi-3-metoxi-metanfetamina (HMMA) e 4-hidroxi-3-metoxi-anfetamina (HMA), respectivamente. Esses quatro metabólitos, particularmente HMMA e HMA, são excretados na urina, conjugados com ácido glicurônico ou sulfato²⁰.

A maior parte do MDMA é desmetilado pela CYP2D6, mas outras isoformas do citocromo P450 também contribuem para essa reação (CYP 1A2, 2B6 e 3A4). Pequena porção do MDMA é N-desmetilado, via CYP 1A2 e 2D6, na substância ativa MDA²¹.

Como o MDMA é metabolizado principalmente pela isoforma do citocromo P450 CYP 2D6, interações farmacocinéticas podem ocorrer com substâncias que inibem a CYP 2D6²². De fato, estudos *in vitro* demonstraram que fluoxetina, paroxetina e cocaína inibiram o metabolismo do MDMA, ao passo que outras substâncias como bupropiona, haloperidol, quinidina, ritonavir e metadona aumentaram as concentrações do MDMA *in vivo*, por inibirem a CYP 2D6²³. A associação do êxtase com ritonavir constitui outra importante interação farmacocinética, tendo sido até relatado na literatura um caso de morte de um usuário de MDMA que fez uso dessa co-administração²⁴.

Efeitos agudos e crônicos

Os estudos sobre os efeitos provocados pelo êxtase apresentam resultados semelhantes¹. Os efeitos neuropsiquiátricos agudos incluem alterações na percepção do tempo e na percepção visual, com autoconfiança, empatia, diminuição da defesa e agressão seguida de aumento da interação social^{25,26}. Há relatos de aumento da energia emocional e física, atribuído a características psicoestimulantes da droga²⁵. Os efeitos a curto prazo são euforia, insônia, fadiga, humor deprimido e diminuição da ansiedade²⁵. Outros efeitos no sistema nervoso central incluem alterações na cognição, comportamento bizarro, psicoses e alucinações. Mudanças na percepção e alucinações ocorrem em casos de intoxicação com altas doses (300 mg)²⁷.

Ademais, os usuários do MDMA apresentam elevados riscos de desenvolver distúrbios psicopatológicos, que são classificados como agudos (ocorrem nas primeiras 24 horas depois do uso da droga), subagudos (freqüentemente são observados 24 horas a 1 mês depois da ingestão do MDMA) e crônicos (ocorrem após

meses)¹⁹. As mais frequentes complicações agudas são insônias, *flashbacks*, transtornos de pânico e psicoses, já as complicações subagudas incluem depressão, náuseas, ansiedade e irritabilidade²⁸. Transtorno de pânico, psicoses, depressão e distúrbios da memória constituem as principais complicações crônicas^{29,30}. Efeitos neurológicos do uso em curto prazo do MDMA também são descritos e incluem hemorragia subaracnóidea, hemorragia intracranial ou infarto cerebral³¹.

Além das alterações comportamentais, outros efeitos adversos ocorrem durante um pequeno período após a ingestão do MDMA, sendo descritos elevação da pressão sanguínea e arritmias, náuseas, sudorese, tremores, bruxismo, trismo, hiper-reflexia, incontinência, tensão muscular, sensação de frio e calor e nistagmos³². Dificuldades de executar tarefas mentais e físicas (70%), diminuição do apetite (65%) e trismo (65%) constituem os efeitos adversos mais frequentes²⁶. Os efeitos a longo prazo constantemente aparecem após 7 a 9 semanas após o uso crônico do MDMA e incluem anemia aplástica e alterações faciais que são secundárias ao trismo e bruxismo (síndrome temporomandibular, erosão dental e dor miofascial)³³. Um dos efeitos mais marcantes da toxicidade aguda induzida pelo uso do MDMA é a hipertermia ou síndrome da hiperpirexia, quadro clínico no qual o usuário pode chegar à temperatura corporal maior que 43°C e que constitui uma importante emergência médica¹⁹.

Mecanismo de ação e neurotoxicidade

O mecanismo de ação do MDMA sobre o sistema nervoso central ainda não está totalmente esclarecido. Há descrição de que o MDMA interfere em diferentes neurotransmissores, sendo os neurônios serotoninérgicos mais suscetíveis³⁴. Os efeitos do MDMA sobre o humor são mediados por dois neurotransmissores, dopamina e serotonina, e os efeitos sobre a termorregulação são mediados pela noradrenalina³⁵. Além disso, após a administração do MDMA, há aumento nos níveis sanguíneos de cortisol, prolactina, hormônio adrenocorticotrópico (ACTH), deidroepiandrosterona e hormônio antidiurético (ADH)³⁶.

O MDMA promove liberação maciça de serotonina, seguida por um período de depleção, antes de retornar aos níveis normais¹. Estudos em ratos demonstraram que o uso recreativo do MDMA promove rápido aumento da concentração de 5-hidroxitriptamina (5-HT), mediado por diferentes mecanismos: o MDMA estimula a liberação e inibe a recaptção de 5-HT³⁷, além de bloquear a enzima monoaminoxidase A (MAO A), responsável pelo metabolismo da 5-HT³⁸.

De fato, a liberação da 5-HT induzida pelo MDMA *in vivo* é atenuada por fármacos inibidores da recaptção da serotonina, como a fluoxetina e o citalopram³⁹. O efeito inicial do MDMA sobre a concentração extracelular de 5-HT é reversível, retornando aos valores normais 3 a 4

horas após a administração da droga³⁹. O segundo efeito do MDMA no cérebro de ratos consiste na diminuição do número de terminações nervosas serotoninérgicas, primariamente nos núcleos da rafe⁴⁰. O MDMA também provoca decréscimo na atividade da enzima triptofano-hidroxilase (TPH), responsável pela síntese de 5-HT⁴¹.

Estudos *in vitro* demonstraram que a ação do MDMA sobre os neurônios dopaminérgicos consiste no bloqueio da recaptção da DA, ao passo que os estudos *in vivo* mostram poucas evidências, sugerindo que o MDMA cause liberação de DA na maioria das regiões cerebrais⁴². Huether *et al.*⁴³ relataram que o MDMA estimula a liberação de DA em sinapses dopaminérgicas e que a ativação dos receptores 5-HT_{2A}, por meio da liberação de 5-HT, parece facilitar a liberação de DA induzida pela anfetamina. Esses mesmos autores sugerem que a administração de antagonistas de 5-HT_{2A} atenua os efeitos de análogos anfetamínicos (MDMA) sobre a liberação de DA.

Embora a maioria dos estudos sobre os mecanismos dos derivados das anfetaminas focalize as ações sobre os sistemas serotoninérgico e dopaminérgico, existem evidências do envolvimento do sistema noradrenérgico, particularmente em nível periférico. Usuários de MDMA apresentam concentrações plasmáticas elevadas de catecolaminas, que podem acarretar uma hiperatividade noradrenérgica, bem como explicar as complicações cardiovasculares⁴⁴. A retenção urinária envolvida na MDMA deve-se a ações mediadas por α -adrenorreceptores³². As complicações psiquiátricas agudas do MDMA, incluindo ataques de pânico³² e mudanças na temperatura, podem também envolver mecanismos noradrenérgicos⁴⁵.

O MDMA é um agonista dos receptores adrenérgicos α_1 e α_2 em estudos *in vivo* e *in vitro*^{46,47}. As ações do MDMA sobre esses receptores contribuem para os efeitos do MDMA sobre a pressão arterial de ratos⁴⁷, e as ações dessa droga sobre os adrenorreceptores alfa-2-adrenérgicos (α_2A) são responsáveis pela hipertermia em camundongos⁴⁵. Além da afinidade do MDMA pelo transportador de 5-HT e pelo receptor α_2A , o MDMA também tem afinidade pelo receptor colinérgico muscarínico M1 e pelo receptor histamínico H1⁴². Outro estudo, utilizando fatias de cérebro de rato, demonstrou que o MDMA promove a liberação de acetilcolina no estriado⁴⁸. Ainda, relata-se que a ativação direta do receptor H1 poderia explicar a liberação de acetilcolina induzida pelo MDMA⁴⁸.

Provavelmente o aspecto mais importante do uso do êxtase a longo prazo é o risco de efeitos neuropsiquiátricos irreversíveis¹⁹. O MDMA é tóxico para neurônios serotoninérgicos em diferentes espécies animais, sendo o metabólito MDA mais neurotóxico que o MDMA⁴⁹. Apesar das evidências de neurotoxicidade do MDMA em espécies animais, existem controvérsias quanto a possíveis danos ao cérebro humano causados pelo uso recreativo do êxtase⁴⁹. De fato, alguns autores apresentaram evidências de que o êxtase possa ser neurotóxico

para humanos⁵⁰⁻⁵². Kish⁵² mostrou grave depleção da serotonina e do principal metabólito da serotonina (ácido 5-hidroxiindolacético) no cérebro de homens com 26 anos de idade que fizeram uso regular do MDMA durante 9 anos.

Apesar das evidências de neurotoxicidade observadas em usuários do MDMA, o mecanismo envolvido não está totalmente esclarecido. Há indícios que sugerem o papel do estresse oxidativo neste processo^{53,54}. O MDMA aumenta a formação de radicais hidroxilas⁵³, aumenta a peroxidação lipídica⁵⁵ e diminui a concentração de antioxidantes endógenos, como vitamina E e ácido ascórbico⁵⁶. Outros estudos indicam o papel de espécies reativas de nitrogênio na neurotoxicidade produzida por análogos das anfetaminas^{57,58}. O óxido nítrico é relacionado como mediador da neurotoxicidade⁵⁹ e está envolvido na fisiopatologia da morte de neurônios. Alguns estudos também comprovaram que os inibidores da enzima óxido nítrico sintase promovem proteção contra a neurotoxicidade dopaminérgica e serotoninérgica induzida por MDMA, em roedores^{57,58}.

Intoxicação e tratamento

O MDMA tem elevado potencial tóxico e pode deixar seqüelas pelo seu efeito cumulativo. Os sintomas da intoxicação aguda, as complicações e as principais causas de morte associadas ao uso do êxtase são descritos na tabela 1. Os efeitos simpatomiméticos da droga podem acarretar disritmia, mesmo em indivíduos saudáveis⁶⁰. Miocardiopatia, hipertensão, miocardite viral e prolongamento da onda QT também estão relacionados com a toxicidade do MDMA⁶¹. Durante a intoxicação aguda podem ocorrer diaforese, midríase, perturbação psicomotora, além das alterações no aparelho cardiovascular descritas anteriormente. Todos esses efeitos são decorrentes da estimulação simpática⁶².

A morte pela overdose do MDMA normalmente é provocada por arritmias ou hipertensão e pode estar associada com broncoespasmos agudos, reações alérgicas, hipertermia maligna, convulsões, coagulação intravascular disseminada, rabdomiólise e insuficiência

renal aguda ou hepatotoxicidade⁶³. O intervalo entre o uso da droga e a ocorrência de morte pode variar de 2 a 60 horas⁶⁴.

Um dos sintomas mais importantes da toxicidade aguda induzida pelo uso do MDMA é a hipertermia ou síndrome da hiperpirexia. A síndrome da hiperpirexia frequentemente contribui para o aparecimento de outros efeitos sistêmicos graves, como rabdomiólise, coagulação intravascular disseminada e falência múltipla de órgãos^{19,65}. Na maioria dos casos, a hipertermia está associada a exercícios excessivos e reposição de líquido inadequada. Muitos desses efeitos são explicados pelas ações euforizantes da droga, somados aos ambientes com música repetitiva e grande quantidade de pessoas. Além disso, os neurotransmissores 5-HT e a DA liberados pelo MDMA estão envolvidos no controle central da termorregulação, conservando e gerando calor⁶⁶.

Diante do perigo da hipertermia, muitos usuários de MDMA ingerem grande quantidade de líquidos para prevenir os efeitos da desidratação. Entretanto, a ingestão de grande quantidade de líquidos associada aos níveis elevados do hormônio antidiurético (ADH), comum aos usuários do MDMA, contribui para o aparecimento de outra complicação orgânica, uma alteração eletrolítica conhecida como hiponatremia⁶¹. Os pacientes com hiponatremia geralmente apresentam confusão, convulsão, delírios, que podem rapidamente progredir para coma e morte⁶¹. Uma intervenção adequada para a diluição hiponatremia é a restrição de líquidos, que normalmente é adequada para a hiponatremia associada ao MDMA. Em alguns casos, quando a hiponatremia vier acompanhada de outras complicações, como instabilidade cardiovascular, é mais apropriado o uso de solução salina isotônica⁶⁷.

O MDMA também está relacionado com o aparecimento da síndrome da serotonina, caracterizada por confusão, diaforese, diarreia e instabilidade cardiovascular, bem como aumento do tônus e rigidez muscular, tremores e mioclonia⁶⁸. A excessiva contração muscular pode acarretar hipertermia, com uma taxa de mortalidade de 10% a 15%⁶⁹.

Tabela 1. Sintomas da intoxicação aguda, complicações orgânicas e causas de morte associadas ao uso do êxtase

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

Adaptado de Hall e Henry⁶⁶.

As insuficiências hepáticas e renais são descritas como parte da falência múltipla de órgãos atribuída a hiperpirexia. A análise histológica do fígado geralmente se caracteriza por necrose centrolobular e esteatose microvascular. Os pacientes comumente apresentam icterícia, dor abdominal, elevação das transaminases séricas, hipoglicemia e elevação do tempo de protrombina⁷⁰. Nos rins, observa-se acúmulo de proteínas nos capilares glomerulares e interstício renal, provocando glomerulonefrite e necrose tubular³⁴.

O sistema nervoso central é o principal alvo do MDMA, com conseqüentes efeitos desejáveis e tóxicos. Muitos usuários desenvolvem reações de pânico e ansiedade, que podem persistir durante meses²⁹. Estudos realizados em ratos sugerem que a depleção da 5-HT em nível central, induzida pelo MDMA, está associada com ansiedade e depressão e que esses efeitos podem ser atenuados com a administração de fármacos que inibem a recaptção da serotonina, como a fluoxetina¹.

A intoxicação aguda provocada pelo MDMA exige tratamento de emergência e medidas de suporte⁷¹, conforme mostra a tabela 2. O tratamento das complicações agudas relacionadas com o MDMA baseia-se no Serviço de Diretrizes de Intoxicação Britânica, Londres, Reino Unido⁷². Labetalol é o fármaco de escolha para o tratamento de taquicardia e hipertensão secundária aos efeitos simpatomiméticos do MDMA. Para o usuário de MDMA que apresente hipertermia, é importante ressaltar a necessidade de reposição da perda de fluidos e manutenção da termorregulação, sendo indicados resfriamento do corpo com gelo, uso do dantroleno, seguido de sedação com benzodiazepínicos, intubação traqueal e ventilação pulmonar⁶⁵. O dantroleno precisa ser dissolvido. Cada ampola contém 20 mg de dantroleno puro com 3 g de manitol e hidróxido de sódio, resultando em um pH final de 9,5, após a adição de 60 mL de água estéril. O manitol presente no dantroleno ajuda na manutenção da diurese e, somado à alcalinização da urina, são adequados para proteger o usuário do MDMA da insuficiência renal provocada pela mioglobulinúria⁶⁶.

Tabela 2. Tratamento da intoxicação aguda provocada pelo MDMA

Ansiedade e agitação: diazepam (0,1-0,3 mg/kg, via oral)
Convulsões: diazepam (0,1-0,3 mg/kg, via intravenosa)
Hiponatremia: restrição hídrica, considerar solução salina hipertônica (se grave)
Hipertensão grave: labetalol
Hipertermia: reposição da perda de fluidos, manutenção da termorregulação. Se a temperatura maior que 39°C, administrar dantroleno, podendo ser necessários intubação e ventilação
Síndrome da serotonina: ventilação e uso de bloqueadores neuromusculares
Falência múltipla de órgãos: promover diurese com manitol ou furosemida

Adaptado de Hall e Henry⁶⁶.

Pacientes com hiponatremia apresentam temperatura corporal normal ou baixa e a restrição a líquidos normalmente é suficiente para o tratamento⁷³. Entretanto, para os usuários de MDMA com hipertermia grave, é fundamental o controle da temperatura, com dantroleno e reposição de líquidos. A hidratação e a reposição de eletrólitos devem ser realizadas com cautela em pacientes com suspeita de hiponatremia e intoxicação hídrica⁶⁷.

A intervenção de escolha para a síndrome da serotonina, associada ao uso do MDMA, consiste na ventilação e paralisia do paciente com uso de bloqueadores neuromusculares, nos casos em que há rigidez muscular induzida pela liberação excessiva de serotonina no sistema nervoso central. Também deve ser considerada a introdução de cateteres para hemodiálise em casos de falência múltipla de órgãos e coagulação intravascular disseminada.

Discussão

No Brasil, ainda são poucos os estudos científicos sobre o uso do êxtase e existem poucas publicações sobre os efeitos e padrões de uso do MDMA em cidades brasileiras¹³. O uso de êxtase no Brasil é, por enquanto, restrito a determinados grupos, seguindo um modelo importado da Europa, estando principalmente associado à música eletrônica e a um contexto de festa e de dança¹³. O consumo do êxtase segue o padrão de muitas outras substâncias de abuso, e, mesmo não sendo uma droga nova, a grande maioria de profissionais da saúde desconhece seus efeitos ou complicações decorrentes do uso.

Vários aspectos da farmacologia do êxtase ainda precisam ser investigados, principalmente em relação aos mecanismos de ação e de neurotoxicidade. Sabe-se que o MDMA interfere em muitos neuro-hormônios e promove uma liberação maciça de serotonina, seguida por um período de depleção, antes de retornar aos valores normais¹. Mas o mecanismo de ação incluindo outros neurotransmissores, como dopamina, noradrenalina e acetilcolina, não está totalmente esclarecido. Muitos dos efeitos tóxicos crônicos do MDMA envolvem primariamente o sistema serotoninérgico, com degeneração dos neurônios serotoninérgicos em várias espécies animais, incluindo primatas não humanos⁷⁴. Entretanto existem controvérsias se realmente o MDMA promove neurodegeneração em humanos, e o mecanismo de neurotoxicidade não está totalmente esclarecido, sendo necessários novos estudos.

No contexto social, o êxtase é considerado uma substância segura, que não apresenta riscos para o usuário. Entretanto há inúmeros relatos de efeitos adversos, incluindo intoxicação aguda^{14,15}, em relação à qual é necessário que o profissional médico conheça os principais sinais e sintomas, a fim de realizar o tratamento adequado. A intoxicação aguda associada ao uso do MDMA requer tratamento de emergência e medidas de suporte, com especial atenção aos sintomas originados dos sistemas nervoso central e cardiovascular.

Conclusões

Está claro que o consumo do êxtase a longo prazo pode acarretar sérios problemas de saúde, inclusive aparecimento de complicações incompatíveis com a vida. Diante das complicações associadas ao uso do MDMA, é necessária a implantação de um tratamento de emergência, com medidas de suporte e tratamento médico para cada uma das complicações. Para tanto, é fundamental que o profissional de saúde conheça os efeitos psicológicos e toxicológicos provocados pelo uso do MDMA. Embora existam dados na literatura sobre os principais efeitos e sintomas das complicações associadas ao uso do MDMA, são necessários novos estudos sobre a fisiopatologia e farmacologia do êxtase, principalmente para explicar o mecanismo de neurotoxicidade e melhorar o tratamento dos casos de intoxicação.

Referências

- Green AR, Mehan AO, Elliott JM, O'shea E, Colado MI. The pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy"). *Pharmacol Rev*. 2003;55:463-508.
- Sardinha LS, Garcia AL. Um estudo sobre a psicodinâmica do usuário de ecstasy. *Psicologia: teoria e prática*. 2000;2(2):70-87.
- Morton J. Ecstasy: pharmacology and neurotoxicity. *Curr Opin Pharmacol*. 2005;5:79-86.
- Moro ET, Ferraz AAF, Módolo NSP. Anestesia e o usuário de ecstasy. *Rev Bras de Anestesiol*. 2006;56(2):183-8.
- Saunders N. Ecstasy e a cultura dance. São Paulo: Publisher Brasil; 1996; p. 293.
- Kalante H. The pharmacology and toxicology of "ecstasy" (MDMA) and related drugs. *Canadian Medical Association or its licensors*. 2001;165(7):917-28.
- Thomasius R, Petersen KU, Zapletalova P, Wartberg L, Zeichner D, Schmoltdt A. Mental disorders in current and former heavy ecstasy (MDMA) users. *Addiction*. 2005;100(9):1310-19.
- Stone AL, O'Brien MS, De la Torre A, Anthony JC. Who is becoming hallucinogen dependent soon after hallucinogen use starts? *Drug Alcohol Depend*. 2007;87(2/3):153-63.
- White B, Day C, Degenhardt L, Kinner S, Fry C, Bruno R, et al. Prevalence of injecting drug use and associated risk behavior among regular ecstasy users in Australia. *Drug Alcohol Depend*. 2006;83(3):210-7.
- Stempliuk VA, Barroso LP, Andrade AG, Nicastrí S, Malbergier A. Comparative study of drug use among undergraduate students at the University of Sao Paulo – Sao Paulo campus in 1996 and 2001. *Rev Bras Psiquiatr*. 2005;27(3):185-93.
- Silva A. Polícia fecha laboratório de ecstasy em São Paulo. *Folha de São Paulo*. 2000, Sec. C1.
- Baptista MC, Noto AR, Carlini EA. O uso de êxtase (MDMA) na cidade de São Paulo e imediações: Um estudo etnográfico. *J Bras Psiquiatria*. 2002;51:81-9.
- Almeida SP, Silva MTA. Ecstasy (MDMA): effects and patterns of use reported by users in Sao Paulo. *Rev Bras Psiquiatria*. 2003;25(1):11-7.
- Schwartz RH, Miller NS. MDMA (ecstasy) and the rave: a review. *Pediatrics*. 1997;100(4):705-8.
- Steele TD, Mccann UD, Ricaurte GA. 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy"): pharmacology and toxicology in animals and humans. *Addiction*. 1994;89:539-51.
- Laranjeiras R, Dunn J, Rassi R, Fernandes M. Êxtase (3,4-metilenodioximetanfetamina, MDMA): uma droga velha e um problema novo? *ABP-APAL*. 1996;18(3):77-81.
- De la Torre R, Farré M, Mas M, Segura J, Camí J. Non-linear pharmacokinetics of MDMA ("ecstasy") in humans. *Br J Clin Pharmacol*. 2000;49:104-9.
- Mascaró BI, Aznar BA, Serrano GJ, Lopez-Briz E, Martini-Bonmati E. MDMA "Extasis": Revisión y puesta al día. *Rev Esp Drogodep*. 1991;16(2):91-101.
- Ferigolo M, Machado AGS, Oliveira NB, Barros HMT. Ecstasy intoxication: the toxicological basis for treatment. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo*. 2003;56(6):332-41.
- Schifano FA. Bitter pill. Overview of ecstasy (MDMA, MDA) related fatalities. *Psychopharmacol*. 2004;173:242-8.
- Kreth K, Kovar K, Schwab M, Zanger UM. Identification of the human cytochromes P450 involved in the oxidative metabolism of Ecstasy related designer drugs. *Biochem Pharmacol*. 2000;59:1563-71.
- Oesterheld JR, Armstrong SC, Cozza KL. Ecstasy: pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions. *Psychosomatics*. 2004;45:84-7.
- Ramamoorthy Y, Yu AM, Suh N, Haining RL, Tyndale RF, Sellers EM. Reduced 3,4-methylenedioxymethamphetamine (ecstasy) metabolism with cytochrome P450 2D6 inhibitors and pharmacogenetic variants in vitro. *Biochem Pharmacol*. 2002;3:2111-9.
- Henry J, Hill IR. Fatal interaction between ritonavir and MDMA. *Lancet*. 1998;28:1751-2.
- Morgan MJ. Ecstasy (MDMA): a review of its possible persistent psychological effects. *Psychopharmacol*. 2000;152:230-48.
- Liester M, Grob C, Bravo G. Phenomenology and sequelae of 3,4-methylenedimethoxymethamphetamine use. *J Nerv Ment Dis*. 1992;180:345-52.
- Siegel RK. MDMA nonmedical use and intoxication. *J Psychoactive Drugs*. 1986;18(4):349-54.
- Milas M. Acute psychosis with aggressive behavior as a consequence of MDMA (ecstasy) consumption. *Lijec Vjesn*. 2000;122(1-2):27-30.
- Mccann U, Ricaurte G. Lasting neuropsychiatric sequelae of methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy") in recreational users. *J Clin Psychopharmacol*. 1991;11:302-5.
- Mcguire P, Fahy T. Chronic paranoid psychosis after misuse of MDMA ("ecstasy"). *BMJ*. 1991;302:697.
- Schifano F. Potential human neurotoxicity of MDMA ("ecstasy"): subjective self-reports, evidence from an Italian drug addiction centre and clinical case studies. *Neuropsychobiol*. 2000;42(1):25-33.
- Mccann UD, Slate SO, Ricaurte GA. Adverse reactions with 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA; "ecstasy"). *Drug Safety*. 1996;15:107-15.
- Marsh JC, Abboudi ZH, Gibson FM, Scoopes J, Daly S, O'Shaunnessy DF, et al. Aplastic anaemia following exposure to 3,4-methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy"). *Br J Haematol*. 1994;88:281-5.
- Souza LMV, Hoshi L, Lima LF, Santiago MM, Alves MPR, Mendonça LO, et al. Revisão toxicológica e tratamento da intoxicação pelo êxtase. *Rev Neurociências*. 2003;11(1):18-22.
- Green AR, Cross AJ, Goodwin GM. Review of the pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA or "ecstasy"). *Psychopharmacol*. 1996;119:247-60.
- De la Torre R, Farre M, Roset PN, et al. Human pharmacology of MDMA: pharmacokinetics, metabolism and disposition. *Ther Drug Monit*. 2004;26:137-44.
- Brodkin J, Malyala A, Nash JF. Effects of acute monoamine depletion on 3,4-methylenedioxymethamphetamine-induced neurotoxicity. *Pharmacol Biochem Behav*. 1993;45:647-53.
- Leonardi ET, Azmitia EC. MDMA (ecstasy) inhibition of MAO type A and type B: comparisons with fenfluramine and fluoxetine (Prozac). *Neuropsychopharmacol*. 1994;10:231-8.
- Mechan AO, Colado MI, Esteban B, Elliott JM, Green AR. Evidence against MDMA-induced hyperthermia being mediated by 5-HT release in the brain. *Br J Pharmacol*. 2000;131:153.
- O'Hearn E, Battaglia G, Souza EB, Kuhar MJ, Molliver ME. Methylenedioxymethamphetamine (MDA) and serotonergic axon terminals in forebrain: immunocytochemical evidence for neurotoxicity. *J Neurosci*. 1988;8:2788-803.
- Schmidt CJ, Taylor VL. Depression of rat brain tryptophan hydroxylase activity following the acute administration of methylenedioxymethamphetamine. *Biochem Pharmacol*. 1987;36:4095-5102.
- Ratray M. Ecstasy: towards an understanding of the biochemical basis of the actions of MDMA. *Essays Biochem*. 1991;26:77-87.

43. Huether G, Zhou D, Ruther E. Causes and consequences of the loss of serotonergic presynapses elicited by the consumption of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA, "ecstasy") and its congeners. *J Neural Transm (Budapest)*. 1997;104(8-9):771-94.
44. Stuerenburg HJ, Petersen K, Baumer T, Rosenkranz M, Buhmann C, Thomasius R. Plasma concentrations of 5-HT, 5-HIAA, norepinephrine, epinephrine and dopamine in ecstasy users. *Neuro Endocrinol Lett*. 2002;23:259-61.
45. Bexis S, Docherty JR. Role of alpha 2A-adrenoceptors in the effects of MDMA on body temperature in the mouse. *Br J Pharmacol*. 2005;145:1-6.
46. Lavelle A, Honner V, Docherty JR. Investigation of the prejunctional α 2 adrenoceptor mediated actions of MDMA in rat atrium and vas deferens. *Br J Pharmacol*. 1999;128:975-80.
47. McDaid J, Docherty JR. Vascular actions of MDMA involve α 1 and α 2 adrenoceptors in the anaesthetized rat. *Br J Pharmacol*. 2001;133:429-37.
48. Fischer HS, Zerning G, Schatz DS, Humpel C, Saria A. MDMA ("ecstasy") enhances basal acetylcholine release in brain slices of the rat striatum. *Eur J Neurosci*. 2000;12(4):1385-90.
49. Boot BP, McGregor IS, Hall W. MDMA (Ecstasy) neurotoxicity: assessing and communicating the risks. *Lancet*. 2000;355:1818-21.
50. Semple DM, Ebmeier KP, Glabus MF, O'Carroll RE, Johnstone EC. Reduced in vivo binding to the serotonin transporter in the cerebral cortex of MDMA ("ecstasy") users. *Br J Psychiatry*. 1999;175:63-9.
51. Reneman L, Endert E, De Bruin K, Lavalaye J, Feenstra MG, De Wolff FA, et al. The acute and chronic effects of MDMA ("ecstasy") on cortical 5-HT 2A receptors in rat and human brain. *Neuropsychopharmacol*. 2002;26:387-96.
52. Kish SJ. How strong is the evidence that brain serotonin neurons are damaged in human users of ecstasy? *Pharmacol Biochem Behav*. 2002;71:845-55.
53. Colado MI, O'Shea E, Granados R, Murray TK, Green AR. In vivo evidence for free radical involvement in the degeneration of rat brain 5-HT following administration of MDMA (ecstasy) and p-chloroamphetamine but not the degeneration following fenfluramine. *Br J Pharmacol*. 1997;21:889-900.
54. Shankaran M, Yamamoto BK, Gudelsky GA. Involvement of the serotonin transporter in the formation of hydroxyl radicals induced by 3,4-methylenedioxyamphetamine. *Eur J Pharmacol*. 1999;385:103-10.
55. Sprague JE, Nichols DE. The monoamine oxidase-B inhibitor L-deprenyl protects against 3,4-methylenedioxyamphetamine-induced lipid peroxidation and long-term serotonergic deficits. *J Pharmacol Exp Ther*. 1995;273:667-73.
56. Shankaran M, Yamamoto BK, Gudelsky GA. Ascorbic acid prevents 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA)-induced hydroxyl radical formation and the behavioral and neurochemical consequences of the depletion of brain 5-HT. *Synapse*. 2001;40:55-64.
57. Ali SF, Itzhak Y. Effects of 7-nitroindazole, an NOS inhibitor on methamphetamine-induced dopaminergic and serotonergic neurotoxicity in mice. *Ann NY Acad Sci*. 1998;844:122-30.
58. Colado MI, Camarero J, Mehan AO, Sanchez V, Esteban B, Elliott JM et al. A study of the mechanisms involved in the neurotoxic action of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA, "ecstasy") on dopamine neurons in mouse brain. *Br J Pharmacol*. 2001;134:1711-23.
59. Cerruti C, Sheng P, Ladenheim B, Esptien CJ, Cadet JL. Involvement of oxidative and L-arginine NO pathways in the neurotoxicity of drugs of abuse in vitro. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1995;22:381-2.
60. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome: a multicenter report. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20:1391-6.
61. Hartung TK, Schofield E, Short AL, Parr MJA, Henry JA. Hyponatraemic states following 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA, "ecstasy") ingestion. *Q J Med*. 2002;95:431-7.
62. Moeller MR, Kraemer T. Drugs of abuse monitoring in blood for control of driving under the influence of drugs. Special toxicology issue. *Ther Drug Monitor*. 2002; 24(2):210-21.
63. Squier M, Jalloh S, Hilton-Jones D, Series H. Death after ecstasy ingestion: neuropathological findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995;58:756.
64. Henry J, Jeffreys K, Dawling S. Toxicity and deaths from 3,4-methylenedioxyamphetamine ("ecstasy"). *Lancet*. 1992;340:384-7.
65. Screaton GR, Singer M, Cairns HS, Sarner M, Tharsher A, Cohen SL. Hyperpyrexia and rhabdomyolysis after MDMA (ecstasy) abuse. *Lancet*. 1992;339:677-8.
66. Hall AP, Henry JA. Acute toxic effects of "Ecstasy" (MDMA) and related compounds: overview of pathophysiology and clinical management. *British Journal of Anaesthesia*. 2006;96(6):678-85.
67. Holden R, Jackson MA. Near-fatal hyponatraemic coma due to vasopressin over-secretion after "ecstasy" (3,4-MDMA). *Lancet*. 1996;347:1052.
68. Gillman PK. Monoamine oxidase inhibitors, opioid analgesics and serotonin toxicity. *Br J Anaesth*. 2005;95:434-41.
69. Wappler F, Fiege M, Schulte AM, Esch F. Pathophysiological role of the serotonin system in malignant hyperthermia. *Br J Anaesth*. 2001;87:794-8.
70. Milroy CM, Clark JC, Forrest ARW. Pathology of deaths associated with "ecstasy" and "eve" misuse. *J Clin Pathol*. 1996;49:149-53.
71. Henry J. Ecstasy and the dance of death. *BMJ*. 1992;305:5-6.
72. United Kingdom National Poisons Information Service Guidelines. [cited 2007 Sep 3]. Available from <http://www.npis.org>
73. Graeme KA. Pharmacologic advances in emergency medicine. New drugs of abuse - 3,4-methylenedioxyamphetamine. *Emergency Medicine Clinics of North America*. 2000;18(4).
74. Ricaurte GA, Forno LS, Wilson MA, DeLanney LE, Irwin I, Molliver ME, et al. 3,4-methylenedioxyamphetamine selectively damages central serotonergic neurons in nonhuman primates. *JAMA*. 1988;260(1):51-5.