

ECSTASY: EFEITOS BIOLÓGICOS E AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE

Márcia Carvalho

Professora Auxiliar

Faculdade de Ciências da Saúde – UFP

mcarv@ufp.pt

Resumo

A 3,4-metilenodioximetanfetamina, mais conhecida por *ecstasy*, é um derivado sintético da anfetamina que se tornou bastante popular entre os jovens na Europa e nos Estados Unidos da América, sendo consumida especialmente nas chamadas festas *rave*. A sua popularidade como droga recreacional deve-se essencialmente aos seus efeitos euforizantes e estimulantes. Também no nosso país o consumo de *ecstasy* se tornou numa realidade, como nos é transmitido através da informação veiculada pelos órgãos de comunicação social. Esta situação é alarmante porque, apesar de algumas informações disponíveis para o público descreverem a *ecstasy* como um composto inócuo, ela não é desprovida de toxicidade. Este artigo apresenta uma revisão sobre o perfil farmacológico e toxicológico da *ecstasy* e o tratamento clínico para intoxicações agudas.

Palavras-chave

Ecstasy, farmacologia, toxicidade, tratamento

Abstract

3,4-Methylenedioxyamphetamine, commonly known as *ecstasy*, is an amphetamine derivative that became very popular among young people in Europe and United States of America, especially during so-called *rave* parties. Its popularity as a recreational drug of abuse is mainly due to its euphoric and stimulant effects. *Ecstasy* abuse is also a reality in our country, as information broadcast by media. This situation is of great concern since this drug is not deprived of toxicity. An overview of *ecstasy* pharmacology and acute toxicity will be given followed by a plan for clinical management.

Key-words

Ecstasy, pharmacology, toxicity, clinical management

1. HISTÓRIA E PREVALÊNCIA DO CONSUMO DE ECSTASY

A 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA; Figura 1) foi sintetizada pela primeira vez em 1912 pela firma química alemã Merck, tendo sido patenteada em 1914 como anorética (Hegadoren et al., 1999). No entanto, a MDMA nunca chegou a ser comercializada como tal e caiu no esquecimento. Em 1965, o químico Alexander Shulgin sintetizou a MDMA no laboratório e descreveu pela primeira vez a actividade psicoestimulante desta droga na sua obra "Phenethylamines I have known and loved". Durante as décadas de 1970 e 1980 a MDMA ganhou popularidade entre a comunidade psiquiátrica que advogava o seu uso como adjuvante na psicoterapia. Os seus defensores afirmam que a sua utilização num esquema terapêutico controlado aumenta a capacidade de introspecção e induz sentimentos de confiança e empatia entre pacientes e terapeutas (Green et al., 2003). Esta propriedade resultou na classificação da MDMA como uma molécula pertencente a uma nova classe farmacológica: os "entactogénios" (do grego "contacto com o íntimo").

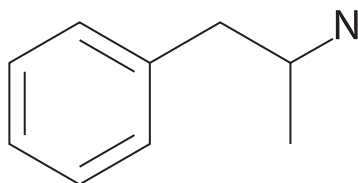


Figura 1 - Estrutura química da MDMA (3,4-metilenodioximetanfetamina)

No final da década de 1970, o consumo da MDMA como droga de abuso encontrava-se generalizado nos Estados Unidos da América (Hegadoren et al., 1999). A sua semelhança estrutural com um composto dotado de neurotoxicidade, a metilenodioxianfetamina (MDA), levou a que, em 1985, a "Drug Enforcement Administration" (DEA) classificasse a MDMA como substância de grau I (substância com elevado potencial de abuso, sem utilizações clínicas reconhecidas e sem segurança aceitável, mesmo sob supervisão médica). No entanto, a grande controvérsia gerada à volta do seu valor terapêutico levou a que a jurisprudência decidisse aceitar a MDMA para uso sob supervisão médica, tendo sido colocada numa classe menos restritiva de grau III. Esta reclassificação foi apenas temporária e, em Março de 1988, foi novamente classificada como substância de grau I (Burgess et al., 2000), classificação que se mantém presentemente.

Não obstante as restrições ao seu uso e comercialização, a MDMA propagou-se muito rapidamente como droga recreacional, sendo mais vulgarmente conhecida por *ecstasy* (outras designações são *XTC*, *E*, *Adam* e *droga do amor*). Em meados da década de 1980 as festas *rave* tornaram-se muito populares e foi no âmbito destes eventos sociais que o consumo da MDMA se generalizou, em especial no Reino Unido e nos Estados Unidos da América. A *ecstasy* é usualmente vendida na forma de comprimidos de várias cores, formatos e tamanhos, que são decorados com uma vasta variedade de desenhos ou logótipos (ver www.drugscope.org.uk; www.ecstasy.org; www.erowid.org). Dado que se trata de uma droga sintetizada clandestinamente, a dose e o grau de pureza variam consideravelmente, mas geralmente cada comprimido contém entre 50 a 150 mg de MDMA. Os principais efeitos observados (que justificam a sua popularidade) são a euforia, a sensação de bem-estar, o aumento do estado de vigília e alerta, sentimentos de confiança e empatia com as pessoas ao redor, redução dos pensamentos negativos e diminuição das inibições (Green et al., 2003).

Segundo o relatório do Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência (OEDT) de 2003, a *ecstasy* e outras anfetaminas são as drogas ilícitas mais consumidas pelos jovens adultos (15 aos 34 anos) na maioria dos países da União Europeia, logo a seguir à cannabis. Este relatório revela ainda que entre 0,5% e 5% da população adulta europeia e entre 1% e 6% da população jovem havia já consumido estas drogas (OEDT, 2003). As taxas de consumo são significativamente mais elevadas no Reino Unido, onde se estima que cerca de 31% da população, com idades compreendidas entre os 16 e 25 anos, já consumiram *ecstasy* e que cerca de 500.000 jovens consomem actualmente a droga todos os fins-de-semana (Green et al., 2003). No nosso país, o consumo de *ecstasy* surgiu no início da década de 1990 e, à semelhança dos restantes países europeus, esta droga ganhou rapidamente popularidade entre os jovens portugueses, o que pode ser constatado por numerosos artigos veiculados pelos órgãos de comunicação social (por exemplo, revista "Visão" de 24 de Março de 1994; jornal "Público" de 7 de Novembro e 7 de Dezembro de 1995; jornal "Expresso" de 1 de Novembro de 1996; revista "Grande Reportagem" de Setembro de 2000; jornal "Público" de 9 de Junho de 2002; jornal "Diário de Notícias" de 16 de Julho de 2002 e 14 de Outubro de 2002). A *ecstasy* tornou-se uma "droga da moda" em Portugal, sendo consumida sobretudo aos fins-de-semana em festas de música *techno* e *raves*. Segundo o relatório anual do Instituto da Droga e da Toxicodependência de 2003, os resultados dos estudos realizados a nível nacional na população do 3º ciclo do Ensino Básico revelaram uma taxa de consumo da MDMA de 4% em 2003 (IDT, 2004). A incidência do consumo da MDMA na população portuguesa está pouco documentada, mas o número crescente de apreensões de *ecstasy* efectuadas pelas autoridades policiais indicam um aumento potencial do consumo desta droga no nosso país.

2. FARMACOCINÉTICA

A administração oral é a via geralmente usada pelos consumidores de *ecstasy*, sendo esta bem absorvida a nível gastrointestinal. Os picos de concentração plasmática ocorrem entre 1 a 3 horas após a ingestão da droga. As anfetaminas têm em geral uma baixa percentagem de ligação às proteínas plasmáticas (menos de 20%) e distribuem-se largamente por todos os tecidos (Carvalho, 2004; de la Torre et al., 2004).

O metabolismo da MDMA no Homem apresenta duas vias principais: (i) a desalquilação do grupo amina com formação da MDA, sendo esta etapa catalizada pela enzima CYP2B6, com contribuição das isoenzimas CYP2D6, CYP1A2 e CYP3A4 (Maurer et al., 2000) e (ii) a abertura do anel metilenodioxol da MDMA e MDA, com formação dos catecóis N-metil- α -metildopamina e α -metildopamina, respectivamente. Esta é a principal via metabólica no Homem. A etapa da desmetilenação da MDMA pode ser catalizada no Homem pelas isoenzimas CYP2D6, CYP1A2, CYP2B6 e CYP3A4 (Maurer et al., 2000). A N-metil- α -metildopamina e a α -metildopamina são posteriormente metilados pela enzima catecol-O-metiltransferase (COMT) no grupo hidroxilo da posição 4 do anel aromático. Estes 4 metabolitos, e em particular os metabolitos monometilados, são excretados na urina maioritariamente na forma de glucuronatos ou sulfatos (Segura et al., 2001; de la Torre et al., 2004). Paralelamente, os metabolitos N-desmetilados da MDMA podem sofrer desaminação e oxidação da cadeia lateral com formação de fenilacetonas, que são posteriormente oxidadas a derivados do ácido benzóico. Estes são excretados na urina após conjugação com a glicina e formação dos respectivos hipuratos (Maurer et al., 2000; de la Torre et al., 2004).

3. MECANISMO DE ACÇÃO E EFEITOS FARMACOLÓGICOS

A MDMA, à semelhança das restantes anfetaminas, é um composto simpaticomimético de acção indirecta. A sua acção ocorre por libertação dos neurotransmissores simpáticos das vesículas dos terminais nervosos e da medula suprarenal, preferencialmente de serotonina mas também das catecolaminas noradrenalina, adrenalina e dopamina. Estes neurotransmissores activam os respectivos receptores levando a um estado de estimulação simpática com intensidade e duração proporcional à dose e via de administração (Simantov, 2004). Em adição, a MDMA inibe a recaptação neuronal das catecolaminas libertadas (Kuczenski e Segal, 1994), aumentando desta forma o tempo de permanência destas aminas na fenda sináptica. A MDMA impede ainda a degradação enzimática da serotonina e das catecolaminas ao inibir de forma competitiva a monoamina oxidase (MAO) (Leonardi e Azmitia, 1994), o que contribui para o prolongamento da estimulação simpática. Por último, a MDMA estimula a síntese de dopamina por um processo mediado pelos receptores da serotonina do subtipo 2A e 2C localizados nos neurónios GABAérgicos (Yamamoto et al., 1995).

3.1. EFEITOS PERIFÉRICOS

Os efeitos periféricos da MDMA resultam da sua acção simpaticomimética indirecta sobre os receptores adrenérgicos (essencialmente α e β) e serotoninérgicos. Para doses recreacionais, os efeitos normalmente observados são o aumento da pressão sanguínea sistólica e diastólica, aumento da frequência e do débito cardíaco, taquicardia, palpitações, midríase, tremor e broncodilatação (Henry et al., 1992; Vollenweider et al., 1998; Hegadoren et al., 1999).

3.2. EFEITOS NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

A MDMA possui uma acção estimulante central menos potente que a anfetamina. Os principais efeitos observados são o aumento do estado de vigília e alerta, euforia, sensação de bem-estar, aumento da capacidade de introspecção, sentimentos de confiança e empatia, hiperactividade motora, hipertermia, anorexia, bruxismo (ranger dos dentes), sede e diminuição da capacidade visual e auditiva (Vollenweider et al., 1998; Hegadoren et al., 1999). A estimulação dos receptores dopaminérgicos centrais parece ser responsável pelos efeitos estimulantes no sistema nervoso central, enquanto que os efeitos alucinogénicos (observados apenas para doses muito elevadas) parecem resultar da elevação no cérebro dos níveis extracelulares de serotonina.

4. AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE

A *ecstasy* é geralmente tida como uma droga relativamente inócua pelos seus consumidores. No entanto, como dizia a campanha do Projecto Vida, “a *ecstasy* não é inocente” e são já vários os casos descritos na literatura em que o seu consumo está associado a morbilidade e mortalidade, principalmente em jovens. Entre os seus efeitos tóxicos citam-se a hipertermia, rabdomiólise, hiponatremia grave, coagulação intravascular disseminada, hepatotoxicidade, nefrotoxicidade, neurotoxicidade e complicações cardiovasculares, nomeadamente hipertensão, taquicardia e arritmias cardíacas. A morte pode ocorrer por insuficiência cardíaca aguda ou acidente vascular cerebral.

Os efeitos tóxicos induzidos pela MDMA nem sempre estão estreitamente relacionados com a sua acção biológica. Em muitos casos, o mecanismo pelo qual a toxicidade ocorre não está ainda esclarecido, tendo uma origem multifactorial. O contexto do uso de *ecstasy* assume particular importância na expressão da toxicidade desta droga. O consumo de *ecstasy* nas festas *rave* que decorrem tipicamente em ambientes de elevada temperatura, sobrelotados, ao som de música electrónica repetitiva, alta e acompanhada de espectáculos de luz, parece exacerbar a toxicidade da MDMA e a maior parte das intoxicações fatais descritas na literatura está associada ao uso da MDMA neste contexto. No entanto, apesar da importância das variáveis ambientais na indução da toxicidade da MDMA, outros casos de intoxicação com *ecstasy* não deixam dúvidas quanto a uma acção tóxica directa da droga independente das circunstâncias em que é usada.

4.1. TOXICIDADE NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

4.1.1. DEGENERAÇÃO NEURONAL

A neurotoxicidade da MDMA em humanos encontra-se já bem documentada na literatura científica. A MDMA quando usada em doses moderadas possui uma acção neurotóxica a nível do sistema serotoninérgico (Gouzoulis-Mayfrank e Daumann, 2006). Os efeitos neurotóxicos da MDMA aparecem entre as 24 horas e uma semana após a sua administração. Muitas das alterações funcionais observadas em consumidores de *ecstasy*, nomeadamente perturbações de memória, aumento da ansiedade e impulsividade, deficiência na aprendizagem e distúrbios do sono, podem estar relacionadas com danos nos neurónios serotoninérgicos (Kish, 2002).

4.1.2. MANIFESTAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS

As síndromes psiquiátricas associadas ao abuso de *ecstasy* incluem manifestações a curto termo como confusão, ansiedade, insónia, distúrbios do sono, ataques de pânico e psicoses agudas, e manifestações a longo termo como psicose paranóide crónica, psicose paranóide aguda recorrente (ou "flashback"), perturbações de memória, estados de pânico e depressões graves, muitas das quais com intenção suicida (Creighton et al., 1991; Pallanti e Mazzi, 1992; Schifano et al., 1998; Morgan, 2000; Zakzanis e Young, 2001). É de salientar que estes efeitos adversos a longo termo persistem mesmo após o término do consumo da droga e muitos casos requerem intervenção psiquiátrica com medicação antipsicótica.

4.2. HIPERTERMIA

A hipertermia é uma complicação grave observada frequentemente em indivíduos intoxicados com *ecstasy*. Em alguns casos, a mortalidade associada ao consumo de *ecstasy* está claramente relacionada com a elevação da temperatura corporal para valores letais que podem atingir os 43°C. Por outro lado, é provável que muitas outras complicações observadas em consumidores de *ecstasy*, particularmente a rabdomiólise, a coagulação intravascular disseminada e a falência renal aguda resultem ou possam ser agravadas pela acção hipertérmica da MDMA (Henry et al., 1992; Green et al., 2003).

O efeito hipertérmico induzido pela MDMA nem sempre está relacionado com a quantidade de droga consumida. Na literatura encontra-se descrito um caso de ingestão de um único comprimido de *ecstasy* que resultou em hipertermia severa e morte (Dar e McBrien, 1996), enquanto num outro caso a ingestão de 42 comprimidos foi assintomática (Henry et al., 1992). Um factor que poderá contribuir para as diferenças observadas na susceptibilidade à toxicidade induzida pela MDMA é a existência de diferentes fenótipos para a CYP2D6 (principal enzima envolvida na desmetilenação da MDMA). A actividade metabólica da CYP2D6 está diminuída em cerca de 7 a 10% da população caucasiana. Estes indivíduos poderão ser mais susceptíveis aos efeitos tóxicos agudos da MDMA (como por exemplo a hipertermia e os efeitos cardiovasculares associados a uma acção directa da droga), uma vez que esta não sofre metabolização, mas, em contrapartida, menos vulneráveis aos seus efeitos por administração repetida (por exemplo, neurotóxicos), uma vez que a produção de metabolitos tóxicos está diminuída. Por outro lado, verificou-se que a disfunção do sistema termorregulador em animais de experiência que receberam MDMA é fortemente condicionada pela temperatura ambiente. Isto é importante visto a *ecstasy* ser normalmente consumida em locais de temperatura ambiente elevada (por exemplo, nas festas *rave*), o que, conjuntamente com a hiperactividade motora e o estado de desidratação, poderá potenciar os seus efeitos no sistema termorregulador e levar a uma hipertermia fulminante.

4.3. TOXICIDADE NO SISTEMA CARDIOVASCULAR

O consumo de *ecstasy* está frequentemente associado ao aparecimento de efeitos cardiovasculares moderados a severos, nomeadamente hipertensão (mais comum) ou hipotensão, palpitações, taquicardia, arritmias, cardiomiopatias, enfarte do miocárdio e colapso circulatório, podendo a morte ocorrer por insuficiência cardíaca aguda ou por acidente vascular cerebral (Henry et al., 1992; Vollenweider et al., 1998; Burgess et al., 2000; Lai et al., 2003). É importante salientar que indivíduos com condições patológicas pré-existentes, tais como cardiomiopatias, doença coronária e arritmias funcionais constituem um grupo de maior risco para os efeitos cardiotoxicos induzidos pela MDMA (Carvalho, 2004).

4.4. TOXICIDADE HEPÁTICA

O consumo de MDMA como droga recreacional tem sido responsável pelo aparecimento de vários casos de falência hepática aguda em jovens (Carvalho, 2004). A lesão hepática induzida pela MDMA abrange desde formas benignas análogas a hepatites víricas (Dyckhuizen et al., 1995; Ellis et al., 1996) a formas graves como a falência hepática aguda secundária a necrose hepática extensa (Henry et al., 1992), existindo vários casos descritos na literatura de falência hepática fulminante que foram fatais ou que necessitaram de transplante hepático fatal (Ellis et al., 1996; Caballero et al., 2002). O consumo crónico de *ecstasy* pode levar ao aparecimento de fibrose hepática progressiva (Khakoo et al., 1995).

4.5. RABDOMIÓLISE

Os casos de rabdomiólise associados ao consumo de *ecstasy* são frequentemente observados em jovens após exercício muscular vigoroso e exaustivo em ambientes quentes e praticamente sem ventilação (característicos das *raves*) (Henry et al., 1992; Greene et al., 2003).

A rabdomiólise caracteriza-se por lesão do músculo esquelético com libertação no plasma do conteúdo dos miócitos. Os indivíduos com rabdomiólise apresentam tipicamente dores musculares violentas, fraqueza muscular e urina de coloração acastanhada.

4.6. TOXICIDADE RENAL

Na literatura aparecem descritos vários casos de danos renais secundários ao consumo de *ecstasy*, que incluem falência renal aguda ou crônica, vasculite renal necrosante e lesão aguda dos túbulos proximais (Henry et al., 1992; Cunningham, 1997; Walubo e Seger, 1999).

4.7. HIPONATRÊMIA

A hiponatrêmia é uma complicação rara observada em consumidores de *ecstasy* associada à ingestão excessiva de água por estes indivíduos. A manifestação mais grave da hiponatrêmia é o edema cerebral que pode levar à morte (O'Connor et al., 1999; Caballero et al., 2002).

4.8. EMBRIOTOXICIDADE E TERATOGENICIDADE

A exposição à *ecstasy* de mulheres jovens, e conseqüentemente em idade fértil, tem suscitado preocupações relativamente ao potencial teratogénico da droga. Um estudo prospectivo realizado no Reino Unido em 1998 e que envolveu 136 gestações de mães consumidoras de *ecstasy*, revelou a ocorrência de várias anomalias nos recém-nascidos, como clinodactilia, plagiocefalia, hipoplasia do 1º arco costal, pé boto uni ou bilateral, estenose pilórica, agenesia completa dos membros superiores ou, em menor extensão, da clavícula e omoplata, e de vários casos de prematuridade e abortos espontâneos (McElhatton et al., 1999).

5. RISCO DE DEPENDÊNCIA

De uma forma geral considera-se que a MDMA não causa dependência. O uso frequente de MDMA provoca uma diminuição gradual dos efeitos procurados pelos seus consumidores, o que origina um desinteresse pela droga. No entanto, em casos raros, alguns destes indivíduos podem aumentar as doses ingeridas e desenvolver dependência (Jansen, 1999). Os sintomas de abstinência mais referidos pelos consumidores de *ecstasy* são o cansaço e fraqueza física, sonolência, alteração do apetite, depressão e problemas de concentração (Cottler et al., 2001).

6. TRATAMENTO DA INTOXICAÇÃO AGUDA

Não existe um tratamento específico para a intoxicação provocada pela MDMA. O tratamento é muito semelhante ao utilizado em indivíduos intoxicados por outras anfetaminas e consiste essencialmente na estabilização das funções vitais e no tratamento de sintomas específicos (Rieder, 2000; Koesters et al., 2002). É peremptório proceder-se à avaliação do estado cardio-respiratório do indivíduo e à verificação da existência de eventuais arritmias ou crises hipertensivas. Sempre que possível deve-se obter um relatório detalhado das cir-

cunståncias da intoxicaçaõ. Se a ingestãõ tiver ocorrido no intervalo precedente de 30 a 60 minutos, o tratamento de eleiçaõ consiste na lavagem gastrointestinal e posterior administraçaõ de carvão activado e sorbitol. É importante a colheita de sangue para a contagem diferencial de células e para a quantificaçaõ de vários parâmetros bioquímicos, nomeadamente marcadores de lise hepática, enzimas cardíacas, creatina cínase, entre outros. É igualmente importante o exame toxicológico ao sangue e urina, com quantificaçaõ de alcoolémia. Outros exames auxiliares de diagnóstico são a radiografia torácica e a tomografia axial computadorizada (TAC) cerebral, este último no caso de perturbações mentais persistentes.

6.1. TRATAMENTO SINTOMÁTICO EM FASE AGUDA

- Administraçaõ de oxigénio para o tratamento de depressãõ respiratória;
- Administraçaõ de fluidos endovenosos e eventualmente de substâncias inotrópicas (dopamina, norepinefrina ou dobutamina) para o tratamento de hipotensãõ;
- Benzodiazepinas ou butirofenonas para o tratamento de agitaçaõ e convulsões;
- Fentolamina ou nitroprussiato de sódio (bloqueadores α) para o tratamento de hipertensãõ;
- Lidocaína para o tratamento de arritmias ventriculares;
- Nitroglicerina para o tratamento de angina do miocárdio;
- Mantas hipotérmicas e banhos gelados para o tratamento de hipertermia. O uso de dantroleno (inibidor da libertaçãõ de cálcio do retículo sarcoplasmático) também pode ser eficaz no tratamento da hipertermia;
- Manitol e bicarbonato para o tratamento de rabdomiólise. A diurese alcalina forçada com manitol e bicarbonato é recomendada dado promover a "clearance" da mioglobina e, desta forma, reduzir os seus efeitos tóxicos no rim. A fluidoterapia deve compensar a perda de líquidos ocorrida na diurese;
- Correccãõ de distúrbios electrolíticos (acidose metabólica);
- Restriçaõ de fluidos a $<1L/dia$ para o tratamento da hiponatremia aguda. O uso de manitol ou diuréticos de ansa deve ser considerado se houver sinais de edema cerebral;
- Ao contrário do que é normalmente referido para o tratamento da intoxicaçaõ por anfetaminas, a acidificaçaõ da urina, cujo objectivo seria acelerar a excreçaõ da MDMA, não é aconselhável, uma vez que potencia a toxicidade renal devida à consequente diminuicãõ da clearance da mioglobina.

6.2. TRATAMENTO APÓS ESTABILIZAÇÃõ CLÍNICA

- Monitorizaçaõ cardíaca contínua, com determinaçaõ da tensãõ arterial, frequência cardíaca e respiratória, e saturações de oxigénio;
- Introduçãõ de um cateter de Foley para quantificaçaõ do débito urinário;
- Avaliaçaõ frequente dos parâmetros hematológicos e bioquímicos para despiste de alterações metabólicas, hepatotoxicidade, rabdomiólise e coagulaçaõ intravascular disseminada.
- Antes da alta clínica, dever-se-á proceder à avaliaçaõ de eventuais perturbações emocionais, psicoses ou outros distúrbios de foro psiquiátrico. Os casos clínicos graves poderão necessitar de sedaçaõ com clorpromazina ou haloperidol.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nas últimas décadas, tem-se assistido ao aumento do consumo abusivo e generalizado de *ecstasy* e de outros estimulantes de estrutura anfetamínica, principalmente no seio das classes etárias mais jovens. A sensibilização do público e particularmente dos jovens para o risco de ocorrência de efeitos adversos severos ou mesmo fatais, sobretudo nos locais normalmente usados para o consumo recreativo da droga, constitui um auxiliar precioso no combate ao seu abuso. Ainda, o pleno conhecimento por parte dos profissionais de saúde dos efeitos e complicações decorrentes do uso desta droga permitirá melhorar o potencial terapêutico dos casos de intoxicação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BURGESS, C., O'Donohoe, A., Gill, M. (2000). Agony and ecstasy: a review of MDMA effects and toxicity. *In: Eur Psychiatry*, 5, pp. 287-294.
- CABALLERO, F., Lopez-Navidad, A., Cotorruelo, J., Txoperena, G. (2002). Ecstasy-induced brain death and acute hepatocellular failure: multiorgan donor and liver transplantation. *In: Transplantation*, 74, pp. 532-537.
- CARVALHO, M. (2004). Estudos in vitro da hepatotoxicidade, nefrotoxicidade e cardiotoxicidade da 3,4-metilenodioximetamfetamina ("ecstasy") e dos seus metabolitos (tese de doutoramento). Faculdade de Farmácia. Universidade do Porto, Porto.
- COTTLER, L.B., Womack, S.B., Compton, W.M., Ben-Abdallah, A. (2001). Ecstasy abuse and dependence among adolescents and young adults: applicability and reliability of DSM-IV criteria. *In: Hum Psychopharmacol Clin Exp*, 16, 599-606.
- CREIGHTON, F.J., Black, D.L., Hyde, C.E. (1991). "Ecstasy" psychosis and flashbacks. *In: J Psychiatry*, 159, pp. 713-715.
- CUNNINGHAM, M. (1997). Ecstasy-induced rhabdomyolysis and its role in the development of acute renal failure. *In: Intensive Crit Care Nurs*, 13, pp. 216-223.
- DAR, K.J., McBrien, M.E. (1996). MDMA induced hyperthermia: report of a fatality and review of current therapy. *In: Intensive Care Med*, 22, pp. 995-996.
- DE LA TORRE, R., Farre, M., Navarro, M., Pacifici, R., Zuccaro, P., Pichini, S. (2004). Clinical pharmacokinetics of amphetamine and related substances: monitoring in conventional and non-conventional matrices. *In: Clin Pharmacokinet*, 43, pp. 157-185.
- DYKHUIZEN, R.S., Brunt, P.W., Atkinson, P., Simpson, J.G., Smith, C.C. (1995). Ecstasy induced hepatitis mimicking viral hepatitis. *In: Gut*, 36, pp. 939-941.
- ELLIS, A., Wendon, J., Portmann, B., Williams, R. (1996). Acute liver damage and ecstasy ingestion. *In: Gut*, 38, pp. 454-458.
- GOUZOU LIS-MAYFRANK, E., Daumann, J. (2006). Neurotoxicity of methylenedioxy-metamphetamine (MDMA; ecstasy) in humans: how strong is the evidence for persistent brain damage? *In: Addiction*, 101, pp. 348-361.
- GREEN, A.R., Mehan, A.O., Elliott, J.M., O'Shea, E., Colado, M.I. (2003). The pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxy-metamphetamine (MDMA, "ecstasy"). *In: Pharmacol Rev*, 55, pp. 463-508.
- GREENE, S.L., Dargan, P.I., O'Connor, N., Jones, A.L., Kerins, M. (2003). Multiple toxicity from 3,4-methylenedioxy-metamphetamine ("ecstasy"). *In: Am J Emerg Med*, 21, pp. 121-124.
- HEGADOREN, K.M., Baker, G.B., Bourin, M. (1999). 3,4-Methylenedioxy analogues of amphetamine: defining the risks to humans. *In: Neurosci Biobehav Rev*, 23, pp. 539-553.

- HENRY, J.A., Jeffreys, K.J., Dawling, S. (1992). Toxicity and deaths from 3,4-methylenedioxy-methamphetamine ("ecstasy"). *In: Lancet*, 340, pp. 384-387.
- IDT (2004). *Relatório anual 2003: A situação do país em matéria de drogas e toxicodependências*. Instituto da Droga e da Toxicodependência, Lisboa, pp. 157-158.
- JANSEN, K.L. (1999). Ecstasy (MDMA) dependence. *In: Drug Alcohol Depend*, 53, pp. 121-124.
- KHAKOO, S., Coles, C., Armstrong, J., Barry, R. (1995). Hepatotoxicity and accelerated fibrosis following 3,4-methylenedioxy-methamphetamine ("ecstasy") usage. *In: J Clin Gastroenterol*, 20, pp. 244-247.
- KISH, S.J. (2002). How strong is the evidence that brain serotonin neurons are damaged in human users of ecstasy? *In: Pharmacol Biochem Behav*, 71, pp. 845-855.
- KOESTERS, S.C., Rogers, P.D., Rajasingham, C.R. (2002). MDMA ("ecstasy") and other club drugs: the new epidemic. *In: Pediatr Clin North Am*, 49, pp. 415-433.
- KUCZENSKI, R., Segal, D.S. (1994). Neurochemistry of amphetamine. *In: Cho, A.K., Segal, D.S. (Ed.). Amphetamine and its analogs*. Academic Press.
- LAI TI, Hwang JJ, Fang CC, and Chen WJ. (2003). Methylene-3,4-dioxymethamphetamine-induced acute myocardial infarction. *In: Ann Emerg Med*, 42, pp. 759-762.
- LEONARDI, E.T., Azmitia, E.C. (1994). MDMA (ecstasy) inhibition of MAO type A and MAO type B: comparisons with fenfluramine and fluoxetine (Prozac). *In: Neuropsychopharmacology*, 10, pp. 231-238.
- MAURER, H.H., Bickeboeller-Friedrich, J., Kraemer, T., Peters, F.T. (2000). Toxicokinetics and analytical toxicology of amphetamine-derived designer drugs („ecstasy“). *In: Toxicol Lett*, 112-113, pp. 133-142.
- McELHATTON, P.R., Bateman, D.N., Evans, C., Pughe, K.R., Thomas, S.H. (1999). Congenital anomalies after prenatal ecstasy exposure. *In: Lancet*, 354, pp. 1441-1442.
- Morgan, M.J. (2000). Ecstasy (MDMA): a review of its possible persistent psychological effects. *In: Psychopharmacology*, 152, pp. 230-248.
- O'CONNOR, A., Clurro, A., Couch, R., Galler, L., Lawrence, J. (1999). Death from hyponatraemia-induced cerebral oedema associated with MDMA ("ecstasy") use. *In: N Z Med J*, 112, pp. 255-256.
- OEDT (2003). *Relatório anual 2003: A evolução do fenómeno da droga na União Europeia e na Noruega*. Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência, Luxemburgo, pp. 9-10.
- PALLANTI, S., Mazzi, D. (1992). MDMA (ecstasy) precipitation of panic disorder. *In: Biol Psychiatry*, 32, pp. 91-95.
- RIEDER, M.J. (2000). Some light from the heat: implications of rave parties for clinicians. *In: CMAJ*, 162, pp. 1829-1830.
- SCHIFANO, F., Furia, L.D., Forza, G., Minicuci, N., Bricolo, R. (1998). MDMA ("ecstasy") consumption in the context of polydrug abuse: a report on 150 patients. *In: Drug Alcohol Depend*, 52, pp. 85-90.
- SEGURA, M., Ortuno, J., Farre, M., McLure, J.A., Pujadas, M., Pizarro, N., Llebaria, A., Joglar, J., Roset, P.N., Segura, J., de la Torre, R. (2001). 3,4-Dihydroxymethamphetamine (HHMA). A major in vivo 3,4-methylenedioxy-methamphetamine (MDMA) metabolite in humans. *In: Chem Res Toxicol*, 14, pp. 1203-1208.
- SIMANTOV, R. (2004). Multiple molecular and neuropharmacological effects of MDMA (Ecstasy). *In: Life Sci*, 74, 803-814.
- VOLLENWEIDER, F.X., Gamma, A., Liechti, M., Huber, T. (1998). Psychological and cardiovascular effects and short-term sequelae of MDMA („ecstasy“) in MDMA-naive healthy volunteers. *In: Neuropsychopharmacology*, 19, pp. 241-251.

WALUBO, A., Seger, D. (1999). Fatal multi-organ failure after suicidal overdose with MDMA, "ecstasy": case report and review of the literature. *In: Hum Exp Toxicol*, 18, pp. 119-125.

YAMAMOTO, B.K., Nash, J.F., Gudelsky, G.A. (1995). Modulation of methylenedioxymethamphetamine-induced striatal dopamine release by the interaction between serotonin and gamma-aminobutyric acid in the substantia nigra. *In: J Pharmacol Exp Ther*, 273, pp. 1063-1070.

ZAKZANIS, K.K., Young, D.A. (2001). Memory impairment in abstinent MDMA ("ecstasy") users: a longitudinal investigation. *In: Neurology*, 56, pp. 966-969.