

Revista de Saúde Pública

JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

Atualização

Current Comments

“Êxtase”: revisão farmacológica

“Ecstasy”: a pharmacological review

Maristela Ferigolo, Fernanda B. Medeiros e Helena M. T. Barros

Laboratório de Farmacologia da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre. Porto Alegre, RS – Brasil

FERIGOLO Maristela, Fernanda B. Medeiros e Helena M. T. Barros *“Êxtase”: revisão farmacológica*
Rev. Saúde Pública, 32 (5): 487-95, 1998

“Êxtase”: revisão farmacológica

“Ecstasy”: a pharmacological review

Maristela Ferigolo, Fernanda B. Medeiros e Helena M. T. Barros

Laboratório de Farmacologia da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre.
Porto Alegre, RS – Brasil

Resumo

Neste estudo fez-se uma revisão bibliográfica sobre a 3,4-metilenodioximetan-fetamina (MDMA), mais conhecida como “êxtase”, uma droga em expansão de abuso entre os jovens. Descreve-se o histórico, desde sua síntese até seu uso inicial como auxiliar em psicoterapia e, mais recentemente, como droga de abuso. Apresenta-se o perfil de uso em outros países, tentando prever o possível padrão de uso no Brasil, onde já se iniciou o abuso. O detalhamento sobre a farmacocinética da MDMA visa a justificar as conseqüências sobre a atividade farmacológica e toxicológica. Resumem-se as manifestações clínicas de toxicidade a curto e a médio prazo, descrevendo-se os efeitos na intoxicação grave com o “êxtase”. São apresentados os estudos dos mecanismos de ação no sentido de justificar seus efeitos tóxicos psíquicos e físicos, detalhar os mecanismos pelos quais a droga é auto-administrada e as possibilidades terapêuticas para reverter os efeitos.

N-metil – 3,4-metilenodioximetanfetamina, efeitos adversos. Transtornos relacionados ao uso de substâncias psicoativas. Auto-administração.

Abstract

A literature review on 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA), known as ecstasy, a drug with increased use among youngsters is presented. The history from its synthesis, up to its use as an adjunct to psychotherapy and, more recently, as a drug of abuse, is described. The possible pattern of abuse in several countries is reviewed with the objective of predicting what might happen in Brazil, where some reports of abuse have already appeared. The pharmacokinetics of MDMA is also reviewed to explain the consequences for pharmacological activity, toxicology and adverse effects. The clinical outcome of both short and middle-term intoxication is summarized and the clinical symptoms of severe intoxication with ecstasy, are described. The studies undertaken on its mechanism of action are detailed to explain its toxic psychiatric and physical side effects, to explain the mechanism of self-administration of the drug and to propose a therapeutic possibility of treating intoxication.

N-methyl – 3,4-methylenedioxy, adverse effects. Substance – related disorders. Self administration.

O QUE É "ÊXTASE" ?

O "êxtase" ou 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) é um derivado sintético da anfetamina^{17,28} que ganhou fama na década de 80, devido ao sensacionalismo com que alguns autores apregoaram seu uso terapêutico²⁷, o que, inclusive, se reflete nos seus nomes populares. Também é conhecido como ecstasy, XTC, E, Adam, MDM ou "droga do amor"⁴⁰. Frases como: "a droga aproxima o amante de sua amada", "o pai do filho", "o terapeuta do paciente", "uma sessão com "êxtase" equivale a um ano de psicoterapia" despertaram curiosidade sobre os efeitos da substância e trouxeram lucro aos fabricantes e também aos terapeutas que utilizavam a droga em seus pacientes¹⁹. No entanto, atualmente, a MDMA tem sido centro de debates, não pelo possível benefício como adjuvante em psicoterapia, mas pelo potencial de abuso e sua possibilidade para produzir efeitos neurotóxicos. No início da década de 90, foi classificada como uma droga proibida e sem uso clínico por órgãos governamentais de inúmeros países, seguindo a orientação da Organização Mundial de Saúde¹⁸.

Seu uso produz elevação da auto-estima, simpatia e empatia, com sensação de proximidade e intimidade com as pessoas ao redor. A comunicação e a relação com as pessoas melhoram, produz-se um sentimento de euforia, aumento da energia emocional e física^{8,12,28}. Como os efeitos subjetivos da MDMA em humanos não são iguais aos produzidos pelo LSD e por não apresentar relação estrutura-atividade dos alucinógenos ou psicodélicos, Nichols²⁸ propôs o termo "entactógeno" para tentar definir o efeito de "entrar em contato consigo mesmo" após o indivíduo usar a droga, criando assim uma nova classe farmacológica.

Por outro lado, o uso do "êxtase" em alguns círculos de consumidores sociais foi valorizado por uma suposta ação afrodisíaca²². Essa ação tão alardeada de aumento da função sexual, no entanto, não se comprovou; a MDMA não aumenta a excitação nem o desejo sexual na maioria dos indivíduos que usam a droga. As pessoas que usaram para conhecer seus efeitos, conseguiram mais dificilmente o orgasmo, especialmente os homens⁴. O que parece ocorrer é uma maior receptividade em relação aos aspectos sensuais, que não é acompanhada pelo aumento do desejo de iniciar a atividade sexual⁴. No momento, portanto, a droga não é classificável como afrodisíaca e a classificação como entactógeno não foi amplamente aceita.

O "êxtase" poderia ser classificado como um

psicoestimulante, à semelhança da cocaína e das anfetaminas, tendo efeitos adversos agudos semelhantes a estas substâncias. Já na American Psychiatric Association (1995)¹, o "êxtase" foi agrupado com os alucinógenos, provavelmente devido ao potencial de ocasionais alucinações e "flashbacks", se usada em doses extremamente altas. Certamente, nos próximos anos uma melhor definição a respeito da classificação deverá ser encontrada.

O objetivo do presente trabalho foi compilar os conhecimentos sobre a droga, pois apesar de existirem revisões bibliográficas nacionais sobre o tema¹⁷ e internacionais^{10,22,45} percebe-se a necessidade de divulgar melhor as conseqüências do uso da MDMA.

No Brasil, mais especificamente no Serviço de Informações Sobre Substâncias Psicoativas do Estado do Rio Grande do Sul, o número de solicitações de informações feitas por pessoas desse Estado, em relação ao "êxtase", cresce a cada dia, até devido à divulgação de relatos de uso pela mídia e imprensa leiga. As solicitações referem-se ao uso do "êxtase" por adolescentes em noitadas em danceterias ou por adultos jovens brasileiros com experiência no exterior e que fazem o uso continuado do "êxtase" em associação com outras drogas. É possível que ainda haja certa contenção do uso deste agente devido ao alto custo (em torno de R\$ 30,00 por comprimido). No entanto, sabe-se que pode haver alterações no mercado levando ao uso mais generalizado dos agentes. Para atender às consultas feitas, foi preciso que esta revisão verificasse métodos de tratamento dos dependentes, assim como técnicas terapêuticas para intoxicação aguda por MDMA. Portanto, no sentido de melhor esclarecer os interessados, fez-se uma revisão da literatura por intermédio do MEDLINE, no período de 1986 a 1996.

COMO É USADO O "ÊXTASE"

O "êxtase", sintetizado e patenteado na Alemanha pela Merck, em 1914, com o intuito de ser um novo moderador do apetite, apesar de nunca ter sido comercializado²², foi ignorado pela comunidade científica até 1970, quando se relatou que produzia "um estado controlável de alteração da consciência com harmonia sensual e emocional", sugerindo que poderia ser usada como auxiliar na psicoterapia^{8,11,12}.

No início dos anos 80, a MDMA tornou-se popular como droga recreacional^{13,31}. Até 1985, a MDMA não era uma substância controlada e era

legalmente disponível. Na mesma época, a Drug Enforcement Administration (DEA), dos EUA, restringiu severamente o uso da MDMA colocando-a na lista de substâncias proibidas e sem uso clínico. Foi classificada como a heroína e o LSD devido ao seu uso freqüente e às semelhanças químicas e de efeitos clínicos com a MDMA, a qual produz degeneração serotonérgica no sistema nervoso central (SNC)^{9,22,45,46}.

Devido a grande expansão do uso clandestino de "êxtase", também tem aumentado o número de casos de toxicidade, decorrentes diretamente da droga ou de outras substâncias misturadas ou vendidas como "êxtase". Existe uma crença geral de que o uso da droga com fins recreativos não tem efeitos adversos graves. De fato, o uso de "êxtase" está amplamente difundido e é considerado, por muitos, como seguro²⁷. No entanto, existem vários relatos científicos confirmando o contrário, ou seja, que o "êxtase" não é uma droga segura podendo, inclusive, ser fatal. É uma droga de abuso e se deve prevenir mais fortemente o início de uso por crianças e adolescentes^{37,41}.

O "êxtase" é consumido por via oral em comprimidos redondos, de várias cores e tamanhos, e em cápsulas gelatinosas, contendo 50-150 mg de substância ativa ou em pó, misturado a suco de frutas^{3,15,27}. Alguns indivíduos já utilizaram a MDMA em pó por via intra-nasal⁴³. As preparações de rua são consideradas 90% puras⁴³. Algumas delas contêm também a MDMA, cafeína, LSD, anfetamina, metanfetamina, mistura de anfetaminas, paracetamol, ou ketamina (que tem efeitos alucinógenos) e, ocasionalmente, outras substâncias não identificadas^{43,49}. Portanto, como não existe controle de qualidade no mercado de drogas ilícitas os consumidores precisam ser informados deste risco adicional. É necessário o esclarecimento das características das misturas de "êxtase" no Brasil, através de análises químicas sistemáticas, o que ainda não ocorre.

São relatados três padrões de uso, quando se analisa a literatura internacional. Em sessões de psicoterapia, e atualmente, ocorre o uso recreacional em pequenos grupos ou em grandes grupos. Em sessões de psicoterapia, a dose prescrita era de 50 a 200 mg, em média, duas vezes por semana. Este uso desapareceu no momento em que a droga foi banida do receituário⁴⁵. Quando usada recreacionalmente, a dose típica é de 70 a 150 mg (contida em uma ou duas cápsulas) e, algumas

vezes, envolve doses de reforço de 50 a 100 mg. O intervalo de tempo entre as doses suplementares é de 30 min⁴⁵. A motivação para a ingestão de doses suplementares parece ser a expectativa de aumento da intensidade da experiência⁴³.

O uso recreacional do "êxtase" é mais freqüente nos finais de semana, nos clubes de dança ou festas, onde multidões dançam vigorosamente. Geralmente estes locais são "agências de drogas". No Hemisfério Norte, algumas vezes esses locais estão preparados, na sua estrutura física, para atender o usuário do "êxtase" no sentido de minimizar os riscos do uso da droga. As sessões da dança de toda noite são freqüentemente chamadas de "raves" (delírio, fúria), onde as condições para induzir ou aumentar o número de casos de toxicidade ou letalidade estão presentes: multidão, altas temperaturas ambientais, muito barulho e desidratação^{10,15}. A maioria dos casos sérios de intoxicação relatados descrevem desmaios ou convulsões enquanto dançam. Quando há tempo, os usuários são levados para atendimento de emergência³³.

Essa droga é usada com um padrão incomum às outras substâncias³⁰. No uso recreacional há, freqüentemente, um espaçamento de duas a três semanas entre as doses de drogas. A razão para este padrão é que os efeitos agradáveis parecem diminuir, enquanto os efeitos "negativos" aumentam se a droga é usada freqüentemente e mais do que 5 doses. Nos anos 80 a maioria dos usuários relataram que usaram MDMA duas vezes no mês ou menos, com 10 ou menos experiências na vida⁴³. Mais recentemente o uso mais freqüente começa a ser encontrado⁴⁵, existindo casos de uso diário e intenso⁴³.

A utilização como droga de uso recreacional começou entre os estudantes norte-americanos, porém seu consumo vem aumentando gradativamente na Espanha, Itália, Inglaterra e em outros países^{6,27,38}. É consumido em ambientes onde está difundido o consumo de cocaína e álcool, além de outras drogas^{34,43}. Estudantes, donas de casa, comerciantes, profissionais da área da saúde, escritores e desempregados do Hemisfério Norte descreveram que o uso experimental foi motivado pela curiosidade⁴³. O aumento do uso recreacional da MDMA por jovens é bem documentado e ainda não existem relatos dos efeitos do "êxtase" em crianças³⁷. Agora, começam a aparecer os casos de abuso da MDMA no Brasil, apesar de não se conhecer a distribuição característica nas diferentes regiões, padrões de uso e outros dados epidemiológicos.

FARMACOCINÉTICA: UMA EXPLICAÇÃO PARA A FORMA DE USO

Pouco se conhece sobre as propriedades farmacológicas da MDMA em humanos, pois os estudos são difíceis de serem realizados dentro da ética de pesquisa^{5,22}. Conhece-se o caso de um homem, em que foi realizada a determinação do nível plasmático e urinário em vários momentos após uso oral de uma dose baixa de MDMA (50 mg)⁴⁷. Recentemente, um estudo cego, randomizado, entre indivíduos saudáveis (n=8) que fizeram uso de 75 e 125 mg de MDMA, também levantou dados farmacocinéticos⁵. O nível plasmático máximo foi de 0,106 mg/L, após o uso de 50 mg; 0,126 mg/L após 75 mg e 0,226 mg/L após 125 mg e ocorreu duas horas depois da ingestão, com declínio monoexponencial, havendo 0,005 mg/L após 24 h do uso^{5,47}. As diferenças da área total sob a curva (AUC_{0-24}) = 0,9954 vs 2,2359 mg/L para as doses de 75 e 125 mg, respectivamente, e que descreve a concentração do fármaco na circulação sistêmica em função do tempo, sugerem que o MDMA tem uma farmacocinética não linear com doses mais elevadas da substância produzindo níveis plasmáticos proporcionalmente elevados⁵.

Nos casos de intoxicação, geralmente o usuário usou várias cápsulas tendo nível plasmático de MDMA em torno de 7,72 mg/L; mas há casos descritos de overdose, com ingestão de até 42 comprimidos. Nos casos fatais, o nível plasmático é de 6 a 70 vezes maior do que o acima³³. Ainda não existem dados sobre o percentual de absorção da dose oral da MDMA²².

As fenilisopropilaminas, estrutura básica da MDMA, distribuem-se amplamente por todos os tecidos, atravessando a barreira hematoencefálica. Não se conhece a taxa de ligação com as proteínas plasmáticas²². A meia-vida plasmática é de 7,6 h. Sendo necessárias 6 a 8 meias-vidas para se ter depuração completa da droga no organismo, seriam necessárias em torno de 48 h para eliminação completa do "éxtase". Também se poderia prever que de um nível plasmático de 8 mg/L (nível de intoxicação) até menos do que 1 mg/L (para diminuir os efeitos) seriam necessários em torno de 24 h. Portanto, este seria o tempo recomendado de cuidados intensivos para pacientes intoxicados com poucas cápsulas de "éxtase". Lamentavelmente este tempo aumenta conforme o uso de maior número de comprimidos. Seu metabolismo é fundamentalmente hepático, 3-7% se transforma em MDMA,

dependendo da dose; 28%, é biotransformado em outros metabólitos. Uma percentagem aproximada de 65% da dose é eliminada intacta pelos rins, em 72 h^{5,47}. Como para todas as aminas, a excreção urinária depende muito do pH urinário. Portanto, a acidificação da urina aumentará a eliminação, o que poderia ser aplicado no tratamento nas intoxicações²², mas que, no entanto, pode ter restrições como comentado adiante.

EFEITOS APÓS O USO DO "ÉXTASE"

Os efeitos estimulantes da MDMA são observados 20 a 60 min após à ingestão de doses moderadas da droga (75-100mg), com duração de 2 a 4 horas^{13,17}. Os riscos das reações adversas pelo "éxtase" são largamente conhecidos e estão resumidos na Tabela. Entretanto, ainda não está claro por que razão alguns usam a droga regularmente, sem prejuízos, enquanto que outros morrem ou apresentam reações tóxicas severas⁴⁹.

Liester e col.¹⁸ (1992) estudaram 20 psiquiatras que haviam feito uso da MDMA (100-200mg), os quais relataram as seguintes experiências: percepção do tempo alterada (90%), aumento da capacidade de comunicação (85%), diminuição das defesas psicológicas (80%), diminuição do medo (65%), diminuição da sensação de alienação em relação aos outros (60%), alteração da percepção visual (50%), aumento das emoções (50%) e diminuição da agressão (50%). Conseqüências neuropsiquiátricas ocorreram em 50% dos indivíduos incluindo alteração da fala, percepção de memórias inconscientes, diminuição da obsessividade, mudanças cognitivas, diminuição da inquietação e da impulsividade. Os efeitos adversos relatados foram: diminuição do desejo de executar tarefas físicas e mentais (70%), diminuição do apetite (65%) e trismo (50%).

Quando tomado nas doses típicas do uso recreacional, a MDMA não é francamente alucinógena^{13,45}. No entanto, os efeitos sobre a percepção e alucinações podem ocorrer nos casos de intoxicação com doses elevadas (300 mg ou mais)⁴³. Estas alucinações são semelhantes aos do alucinógeno clássico, mescalina. No início, as alucinações visuais parecem ser em branco e preto, depois tornam-se coloridas. Alterações da percepção corporal como sensação de despersonalização, dificuldade na fala, confusão, estado confusório, ilusões e sensação de leveza ou flutuação podem ocorrer⁴³.

Tabela. Efeitos da "êxtase" quando usada em doses moderadas mais comum ou após repetidas doses (mais raro).

Formas de uso	Doses agudas	Doses repetidas ou elevadas
Doses baixas agudas (a maioria dos efeitos desaparecem em 24 horas, alguns podem durar dias ou semanas)	Taquicardia* Hipertensão* Diminuição do apetite Tremor* Trismo, bruxismo⊗* Náusea⊗ Insônia* Cefaléia* Sudorese* extremidades*	Vômitos⊗ Ataxia Nistagmo Aumento para acuidade para cores Luminescência de objetos Objetos parecem sacudir Alucinação visual⊗ Aumento da sensibilidade ao frio Dormência e formigamento nas
Reações de overdose (dose muito variada: 1 cápsula até 42)	Arritmia cardíaca* Taquicardia* Palpitação* Hipertensão inicial* Hipotensão subsequente* Hipertermia⊗ Aumento do tônus muscular Coagulação intravascular disseminada* Insuficiência renal aguda Alucinação visual⊗ Rabdomiólise Hepatotoxicidade♦ Morte	Gritos, pranto• Hepatite tóxica♦
Efeitos residuais Ressaca aguda (no outro dia)	Insônia* Fadiga□ Tontura Dores musculares	
Persistentes por até 2 semanas	Exaustão□ Fadiga□ Depressão□ Náusea⊗ Flashback⊗ Torpor	Sensação de frio no corpo Ataques de ansiedade e pânico⊗ Insônia persistente* Reações de ira, raiva• Psicoses• Perda de peso⊗*

*Efeito noradrenérgico; □Deficiência de noradrenalina/serotonina; ⊗ Estimulação serotoninérgica; • Deficiência serotoninérgica; ♦ Idiosincrásico - (Hayner e McKinney¹⁴, modificada).

As psicopatologias associadas com o uso da MDMA podem ser agudas (até 24h após a ingestão), subagudas (de 24 h até 1 mês após a ingestão) e crônicas (após um mês de uso)^{25,45}. As complicações agudas mais frequentes incluem: ansiedade, insônia, flashbacks, ataques de pânico e psicose^{23,24,48}. As complicações subagudas incluem: depressão, tonturas, ansiedade e irritabilidade e, como complicações crônicas pode-se ver distúrbio do pânico, psicose, depressão, flashbacks e distúrbios da memória^{23,24}.

Talvez o aspecto mais perturbador do abuso da droga seja a possibilidade de ocorrerem efeitos

psiquiátricos irreversíveis a longo prazo¹⁵. Embora a MDMA aja como uma neurotoxina de neurônios serotoninérgicos²⁶, ainda não existem evidências de que doses recreacionais causem danos permanentes no cérebro do homem^{15,30}. A frequência e a importância dos efeitos adversos a longo prazo sobre o cérebro humano e a função mental são até o momento desconhecidas, porém em vista da ampla e contínua distribuição clandestina, tanto os efeitos agudos quanto os crônicos merecem mais estudos.

A morte como consequência do uso da droga parece ser rara, mas pode acontecer, sendo mais comum em indivíduos que apresentam problemas

cardíacos como arritmias e hipertensão^{3,9,33}. Em outros pacientes a droga induz comportamentos bizarros e de risco, resultando em morte accidental. A morte, após overdose, ocorre por várias outras razões, incluindo asma aguda, reações alérgicas, hipertermia fulminante (acima de 42 graus Celsius), convulsões, coagulação intravascular disseminada, rabdomiólise e insuficiência renal aguda^{3,39,44} e, hepatotoxicidade¹⁶. O tempo estimado entre o uso e a morte varia de 2 a 60 h, dependendo de cada indivíduo^{16,27,37}.

MECANISMO DE AÇÃO

Provavelmente, não existe um único mecanismo de ação da MDMA e vários esclarecimentos ainda precisam ser feitos. Além da dificuldade inerente de se esclarecer os processos neuroquímicos em humanos, em modelos experimentais, a substância induz variações dependentes da espécie animal utilizada. Além disto, produz efeitos diferentes se usada aguda ou cronicamente.

Devido ao seu complexo espectro de atividade sobre o comportamento humano, seus efeitos podem dever-se a múltiplos processos neuroquímicos envolvendo a 5-HT, dopamina (DA), e noradrenalina (NA)^{8,28}, à semelhança de outras anfetaminas²⁶. Entretanto, a 5-HT tem papel fundamental^{10,22,42}. Os neurônios serotoninérgicos são mais susceptíveis a neurotoxicidade da MDMA, mas pouco se sabe sobre o risco aos demais sistemas neuronais, responsáveis pelos efeitos psicológicos da MDMA^{8,28}.

Doses da MDMA, capazes de produzir efeitos agudos no homem, diminuem a liberação de 5-HT e NA, mas não interferem na DA. Como a MDMA é estruturalmente semelhante à anfetamina acreditava-se que os níveis dopaminérgicos também fossem afetados; o que não pode ser comprovado inicialmente³². Estudos mais recentes relatam que os níveis cerebrais de DA e seu metabólito não são reduzidos por baixas doses da MDMA, mas são depletados por doses altas, sugerindo que enquanto a MDMA é mais tóxica para o sistema serotoninérgico, pode também causar danos nos neurônios dopaminérgicos⁴⁵.

A administração da MDMA em mamíferos ocasiona uma resposta serotoninérgica bifásica, caracterizada por efeitos agudos nas primeiras 24 h, e a longo prazo após 36 h. Alguns dos efeitos agudos parecem estar relacionados mais diretamente aos efeitos comportamentais e psicológicos; entretanto, os efeitos a longo prazo estão relacionados com a

neurotoxicidade serotoninérgica, incluindo danos permanentes ao SNC e desordens neuropsiquiátricas em pessoas vulneráveis²⁶. No entanto, estes efeitos não podem ser considerados isolados uns dos outros.

Os efeitos neuroquímicos agudos nos estudos com animais ocorrem com uma única dose de 5-10 mg/kg da droga. Em contraste, os a longo prazo resultam de uma única administração (20 mg/kg) ou administração freqüente de pequenas doses (8x5 mg/kg). Portanto, o grau de neurotoxicidade induzida pela MDMA é cumulativa e o fenômeno está relacionado com a dose e o número de administrações²⁶. Agudamente, há aumento da liberação de 5-HT e diminuição de sua recaptação. Somado à diminuição da atividade de triptofano hidroxilase ocorre uma diminuição da concentração de 5-HT e de seu metabólito ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA). Não é encontrada alteração do número de receptores serotoninérgicos⁴⁵. A MDMA, e alguns de seus derivados, produzem efeitos a longo prazo, os quais são indicativos de neurotoxicidade serotoninérgica pré e pós sinápticas: depleção a longo prazo da 5-HT, 5-HIAA; atividade da triptofano hidroxilase (enzima responsável pela síntese de 5-HT); densidade dos sítios de recaptação de 5-HT e as mudanças histopatológicas nos terminais nervosos contendo 5-HT^{26,36,37}. No entanto, as conseqüências funcionais da neurotoxicidade serotoninérgica induzida pela droga ainda precisa ser melhor investigada^{23,35}.

Embora a neurotoxicidade serotoninérgica da MDMA seja descrita, o mecanismo de ação dessa permanece desconhecido³⁶. A possível formação de um metabólito tóxico da MDMA (MDA) ou de um dos neurotransmissores endógenos, DA ou 5-HT, ou de seus intermediários reativos poderiam explicar a neurotoxicidade. Os efeitos combinados da liberação de vários neurotransmissores e a inibição da monoamino oxidase, ocasionados pela MDMA, ocasionam níveis sinápticos elevados do neurotransmissor os quais, espontaneamente, se auto-oxidam, produzindo intermediários neurotóxicos, os quais são capazes de reagir covalentemente com enzimas e membranas celulares⁴⁵. A DA também é considerada um mediador endógeno da neurotoxicidade da MDMA³⁸. Tem-se demonstrado que drogas que causam depleção nos estoques centrais de DA previnem os danos causados pela MDMA reduzindo, desta forma, os efeitos sobre o sistema serotoninérgico. Ao contrário, pré-tratamento com L-DOPA, precursor de DA, potencializa as deficiências serotoninérgicas causadas pela droga⁴⁵.

RISCO DE DEPENDÊNCIA AO "ÊXTASE"

Já há 10 anos se reconhece o "êxtase" como uma droga, que em casos de uso diário por um tempo prolongado, de doses elevadas, poderia produzir algum grau de dependência psicológica⁴³. No entanto, a dependência fisiológica não é amplamente reconhecida porque ainda não existem relatos de "craving" (necessidade ou compulsão, vício) ou síndrome da retirada⁴³. Com base nos critérios diagnósticos para dependência de substâncias deve-se considerar que o "êxtase" também produz dependência fisiológica segundo a American Psychiatric Association (1995)¹, já que preenche 4 critérios diagnósticos: induz tolerância²³; é usado em doses maiores do que o planejado³⁰; é usado apesar de se ter conhecimento dos efeitos adversos; produz ressaca após o uso caracterizada por insônia, cansaço¹⁴.

Existem dados que sugerem que o uso repetido do "êxtase" esteja associado a tolerância ou dependência, e há alguns indivíduos que usam subseqüentes quantidades maiores do "êxtase" para reforçar os efeitos psicoativos²³. Também existem dificuldades para caracterizar a tolerância já que esta pode ocorrer para os efeitos psicoativos, desejados em maior grau que para os efeitos colaterais físicos, de modo que o uso de doses maiores torna-se menos agradável¹³. Neste grupo de indivíduos, a MDMA não ocasionará dependência, sendo raro o indivíduo com essas características que toma grandes quantidades da droga, por longos períodos³⁰. Ainda é necessário definir quais os fatores sociais, genéticos, culturais, ambientais e hormonais envolvidos nestas diferenças individuais de efeitos a longo prazo.

TRATAMENTO PARA A INTOXICAÇÃO AGUDA POR "ÊXTASE"

O tratamento deve ser instituído eficaz e rapidamente, porque as complicações aumentam gradativamente em número e severidade, caso isto não ocorra. A possibilidade de associação de efeitos da droga com determinada ação, em um sistema de neurotransmissão se faz importante para a escolha de eventuais antagonistas para o uso terapêutico durante a intoxicação.

As "agências de drogas" são conhecedoras do risco da hipertermia e aconselham aos usuários retirarem a roupa e tomarem líquidos para facilitar a termorregulação, além de pararem de dançar quando

se sentirem cansados. Em alguns locais existem salas "frias", com ar condicionado para ajudar a refrescar¹⁵. Do ponto de vista médico estes conselhos também são válidos. Até o momento, não existem antídotos específicos para a toxicidade do "êxtase"¹⁵; supõe-se que o tratamento seja semelhante ao das intoxicações por anfetamínicos. A hipertensão pode ser tratada com vasodilatador periférico como as fentolaminas ou nitroprussiato; as arritmias com propranolol ou esmolol; vasoespasmos arteriais com derivados do ergot. Não se deve induzir êmese, devido o risco de desencadear convulsões, mas pode-se realizar lavagem gástrica, além de administrar carvão ativado e um catártico²⁹. O uso freqüente da goma de mascar supera os efeitos sobre os músculos da mandíbula¹⁵.

Nos casos agudos deve-se dar assistência ventilatória, manter as vias aéreas, medir a temperatura corporal e usar medidas de resfriamento corporal. Para diminuir a temperatura corporal usa-se gelo ou antagonistas serotoninérgicos (ketanserina, metisergida) ou haloperidol. Entretanto, o uso de neurolépticos requer cuidados, pois a diminuição da função dopaminérgica pode, por si só, causar hipertermia. De fato, a associação entre neurolépticos e hipertermia é confirmada pela síndrome maligna de neurolépticos com precipitação de convulsões¹⁰.

CONCLUSÃO

Sabe-se que a prevenção é baseada fundamentalmente na informação, por isso, conhecer os efeitos perigosos da droga é o primeiro passo para manter-se longe dela. O consumo do "êxtase" segue o caminho de muitas outras drogas de abuso, e mesmo não sendo uma droga nova, uma grande maioria de profissionais da saúde não conhece seus efeitos ou complicações decorrentes do uso. Por outro lado, vários aspectos dos efeitos da droga ainda precisam ser investigados em nível de laboratório, a fim de melhorar o potencial de tratamento dos casos de intoxicação. Existe preocupação internacional em torno do assunto, pois de acordo com a Organização das Nações Unidas, o "êxtase" tem potencial para ser a pior droga do século XXI. No Brasil, o Conselho Federal de Entorpecentes não detectou a produção local da droga e os órgãos competentes ainda estudam qual a melhor forma de combatê-la.

Deve-se, também, fazer uma reidratação rápida, e controlar a excitação e as convulsões com anticonvulsivantes ou sedativos, como

benzodiazepínicos, ou usar dantrolene, como relaxante muscular^{15,39}. A acidificação da urina para aumentar a excreção da droga raramente é recomendada, devido o risco de agravar-se a nefrotoxicidade da mioglobinúria²⁹.

O clorometiazole é utilizado na Inglaterra no tratamento da toxicidade aguda da droga, devido à sua ação sedativa ao nível de receptores GABA, com ação de antagonismo central da síndrome serotoninérgica e atividade anticonvulsivante¹⁰. No entanto, não é disponível no mercado farmacêutico no Brasil. Inibidores da recaptção de 5-HT, seletivos ou não, como antidepressivos tricíclicos, fluoxetina ou citalopram, são formalmente contraindicados, pois potencializam os efeitos da liberação de 5-HT e diminuem o limiar convulsivante, se administrados após a droga¹⁰.

A comprovação de diagnóstico deveria ser procurada. A análise de substâncias suspeitas (amostras de pó) ou de fluidos corporais (soro, urina, aspirado gástrico) podem ser realizadas em cromatografia de camada delgada, cromatografia gasosa, espectrofotometria ultra-violeta e infravermelho ou ionização de chama^{3,14}. Baseando-se na meia-vida da droga e na longa eliminação renal desta, as análises de material biológico deveriam ser realizadas em até 72 h do início do quadro de intoxicação.

Os exames laboratoriais mínimos, que devem ser solicitados aos usuários, incluem o monitoramento hematológico devido a MDMA ser um fator na etiologia da supressão da medula óssea e a monitorização de eletrólitos para avaliar o grau de reidratação²¹.

REFERÊNCIAS

1. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th ed. Washington, DC, 1995. p. 175-272.
2. BENAZZI, F. & MAZZOLI, M. Psychiatry illness associated with "ecstasy". *Lancet*, **338**: 1520, 1991.
3. BROWN, C. & OSTERLOH, J. Multiple severe complications from recreational ingestion of MDMA ("Ecstasy"). *JAMA*, **258**: 780-1, 1987.
4. BUFFUM, J. & MOSER, C. MDMA and human sexual function. *J. Psychoactive Drugs*, **18**: 355-9, 1986.
5. CAMI, J.; DEL AL TORRE, R.; ORTUÑO, J.; FARRÉ, M.; MAS, M.; ROSET, P.N.; SEGURA, J. Pharmacokinetics of ecstasy (MDMA) in healthy subjects. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **52** (Suppl.) 168, 1997.
6. CUOMO, M.J.; DYMENT, P.G.; GAMMINO, V.M. Increasing use of "ecstasy" (MDMA) and other hallucinogens on a college campus. *J. Am. Coll. Health*, **42**: 271-4, 1994.
7. CREIGHTON, F.; BLACK, D.; HYDE, C. "Ecstasy" psychosis and flashbacks. *Br. J. Psychiatry*, **159**: 713-5, 1991.
8. DOWNING, J. The psychological and physiological effects of MDMA on normal volunteers. *J. Psychoactive Drugs*, **18**: 335-40, 1986.
9. DOWLING, G.; McDONOUGH, E.; BOST, R. "Eve" and "ecstasy": a report of five deaths associated with the use of MDEA and MDMA. *JAMA*, **257**: 1615-7, 1987.
10. GREEN, A.R.; CROSS, A.J.; GOODWIN, G.M. Review of the pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA or "Ecstasy"). *Psychopharmacology*, **119**: 247-60, 1995.
11. GREER, G. & STRASSMAN, R. Information on "ecstasy". *Am. J. Psychiatry*, **142**: 1391, 1985.
12. GREER, G. & TOLBERT, R. Subjective reports of the effects of MDMA in a clinical setting. *J. Psychoactive Drugs*, **18**: 319-27, 1986.
13. GRISPOON, L. & BAKALAR, J. Can drugs be used to enhance the psychotherapeutic process? *Am. J. Psychoter.*, **40**: 393-404, 1986.
14. HAYNER, G.N. & MCKINNEY, H. MDMA the dark side of ecstasy. *J. Psychoactive Drugs*, **18**: 341-7, 1986.
15. HENRY, J. Ecstasy and the dance of death. *BMJ*, **305**: 5-6, 1992.
16. HENRY, J.; JEFFREYS, K.; DAWLING, S. Toxicity and deaths from 3,4-methylenedimethoxymethamphetamine ("ecstasy"). *Lancet*, **340**: 384-7, 1992.

17. LARANJEIRA, R.; DUNN, J.; RASSI, R.; FERNANDES, M. "Éxtase" (3,4 metilenedioximetanfetamina, MDMA): uma droga velha e um problema novo? *ABP-APAL* **18**(3): 77-81, 1996.
18. LIESTER, M.; GROB, C.; BRAVO, G.; WALSH, R. Phenomenology and sequelae of 3,4-methylenedimethoxymethamphetamine use. *J. Nerv. Ment. Dis.*, **180**: 345-52, 1992.
19. MANSUR, J. & CARLINI, E.A. *Drogas subsídios para uma discussão*. São Paulo, Ed. Brasiliense, 1989.
20. MARONA-LEWICKA, D.; RHEE, G.; SPRAGUE, J.E.; NICHOLS, D.E. Reinforcing effects os certain serotonin-releasing amphetamine derivates. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **53**: 99-105, 1996.
21. MARSH, J.C.W.; ABOUDI, Z.H.; GIBSON, F.M.; SCOPES, J.; DALY, S.; O'SHAUNNESSY, D.F.; BAUGHAN, A.S.J.; GORDON-SMITH, E.C. Aplastic anaemia following exposure to 3,4-methylenedioxyamphetamin ("Ecstasy"). *Br. J. Haematol.*, **88**: 281-5, 1994.
22. MASCARÓ, B.I.; AZNAR, B.A.; SERRANO, G.J.; LOPEZ-BRIZ, E.; MARTINI-BONMATI, E. MDMA "extasis": revisión y puesta al día. *Rev. Esp. Drogodep.*, **16**: 91-101, 1991.
23. McCANN, U. & RICAURTE, G. Lasting neuropsychiatric sequelae of methylenedimethoxymethamphetamine ("ecstasy") in recreational users. *J. Clin. Psychopharmacol.*, **11**: 302-5, 1991.
24. McGUIRE, P. & FAHY, T. Chronic paranoid psychosis after misuse of MDMA ("ecstasy"). *BMJ*, **302**: 697, 1991.
25. McGUIRE, P.; COPE, H.; FAHY, T. Diversity of psychopathology associated with use of 3,4-methylenedimethoxymethamphetamine ("ecstasy"). *Br. J. Psychiatry*, **165**: 391-5, 1994.
26. MCKENNA, D.J. & PEROUTKA, S.J. Neurochemistry and neurotoxicity of 3,4-methylenedioxyamphetamin (MDMA, "Ecstasy"). *J. Neurochem.*, **54**: 14-22, 1990.
27. MUNIESA, H. & ROYO, P. Hepatitis aguda tras consumo de éxtasis. *Rev. Esp. Enf. Digest.*, **87**: 681-3, 1995.
28. NICHOLS, D.E. Differences between the mechanism of action of MDMA, MBDB, and the classic hallucinogens. Identification of a new therapeutic class: entactogens. *J. Psychoactive Drugs*, **18**: 305-13, 1986.
29. OLSON, K.R., ed. *Poisoning and drug overdose*. California, Appleton & Lange, 1990.
30. PEROUTKA, S. "Ecstasy": a human neurotoxin? *Arch. Gen. Psychiatry*, **46**: 191, 1989.
31. PEROUTKA, S. Incidence of recreational use of 3,4-methylenedimethoxymethamphetamine (MDMA, "Ecstasy") on an Undergraduate campus. *N. Engl. J. Med.*, **317**: 1542-3, 1987.
32. PIERCEY, M. F.; LUM, J.T.; PALMER, J.R. Effects of MDMA ("ecstasy") on firing rates of serotonergic, dopaminergic, and noradrenergic neurons in the rat. *Brain Res.*, **526**: 203-6, 1990.
33. RANDALL, T. Ecstasy-fueled "rave" parties become dances of death for english youths. *J. Am. Med. Assoc.*, **268**: 1505-6, 1992.
34. RECCIA, L.; ROCCO, A.; LIONIELLO, M.; FICHERA, G. Amphetamine misuse in southern Italy. *BMJ*, **311**: 1433, 1995.
35. RICAURTE, G.A.; FORNO, L.S.; WILSON, M.A.; DELANNEY, L.E.; IRWIN, I.; MOLLIVER, M.E.; LANGSTON, J.W. (+/-)3,4-Methylenedioxyamphetamin selectively damages central serotonergic neurons in nonhuman primates. *J. Am. Med. Assoc.*, **260**: 51-5, 1988.
36. ROBINSON, T.E.; CASTANEDA, E.; WHISHAW, I.Q. Effects of cortical serotonin depletion induced by 3,4-methylenedioxyamphetamin (MDMA) on behavior, before and after additional cholinergic blockade. *Neuropsychopharmacology*, **8**: 77-85, 1993.
37. RUSSEL, A.; SCHWARTZ, R.; DAWLING, S. Accidental ingestion of "ecstasy" (3,4-methylenedimethoxymethamphetamine). *Arch. Dis. Child.*, **67**: 1114-5, 1992.
38. SCHIFANO, F. & MAGNI, G. MDMA (ecstasy) abuse: psychopathological features and craving for chocolate; a case series. *Biol. Psychiatry*, **36**: 763-7, 1994.
39. SCREATON, G.R.; SINGER, M.; CAIRNS, H.S.; THRASHER, A.; SARNER, M. Hyperpyrexia and rhabdomyolysis after MDMA (ecstasy) abuse. *Lancet*, **339**: 677-8, 1992.
40. SHAPER, A.G. Walking on the moon. *Lancet*, **347**: 207-8, 1996.
41. SHEARMAN, J.D.; CHAPMAN, R.W.G.; SATSANGI, J.; RYLEY, N.G.; WEATHERHEAD, S. Misuse of Ecstasy. *BMJ*, **305**: 309-10, 1992.
42. SHULGIN, A.T. The background and chemistry of MDMA. *J. Psychoactive Drugs*, **18**: 291-304, 1986.
43. SIEGEL, R.K. MDMA nonmedical use and intoxication. *J. Psychoactive Drugs*, **18**: 349-54, 1986.
44. SQUIER, M.; JALLOH, S.; HILTON-JONES, D.; SERIES, H. Death after ecstasy ingestion: neuropathological findings. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **58**: 756, 1995.
45. STEELE, T.D.; McCANN, U.D.; RICAURTE, G.A. 3,4-Methylenedioxyamphetamin (MDMA, "Ecstasy"): pharmacology and toxicology in animals and humans. *Addiction*, **89**: 539-51, 1994.
46. TACKE, U. & EBERT, M.H. Hallucinogens In: CIRAULO, D.A. & SHADER, R.I. *Clinical manual of chemical dependence*. Washington, D.C., American Psychiatric Press, 1991. p. 259-78.
47. VEREBEY, K.; ALRAZI, J.; JAFRE, J.H. The complications of "ecstasy" (MDMA). *JAMA*, **259**: 1649-50, 1988.
48. WHITAKER-AZMITIA, P. & ARONSON, T. "Ecstasy" (MDMA) Induced panic. *Am. J. Psychiatry*, **146**: 119, 1989.
49. WOLFF, K.; HAY, A.; SHERLOCK, K.; CONNER, M. Contents of "ecstasy". *Lancet*, **346**: 1100-1, 1995.