



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

MARIANA MICAELA TIAGO BELO

ANFETAMINAS: DA SAÚDE À ILICITUDE

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE MEDICINA LEGAL

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROF. DOUTORA HELENA TEIXEIRA
PROF. DOUTOR FRANCISCO CORTE REAL**

MARÇO DE 2015

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS	3
AGRADECIMENTOS	5
I. RESUMO/ABSTRACT	6
II. INTRODUÇÃO	10
III. OBJECTIVO	11
IV. DESENVOLVIMENTO	12
IV.1 Introdução.....	12
IV.2 Resenha Histórica.....	15
IV.3 Legislação.....	17
IV.4 Epidemiologia.....	20
IV.5 Toxicocinética.....	23
IV.6 Mecanismo de ação.....	27
IV.7 Toxicodinâmica.....	29
IV.8 Usos Terapêuticos.....	32
IV.9 Toxicidade.....	34
A) Neurotoxicidade.....	38
B) Hepatotxicidade.....	40
C) Cardiotoxicidade.....	41
D) Rabdomiólise.....	44
E) Nefrotoxicidade.....	45
F) Fatores condicionantes.....	46
IV.10 Interações.....	50

IV.11	Papel do Médico.....	59
	A) Intoxicação.....	59
	B) Efeitos na condução.....	63
	C) Tolerância, Dependência e Adição.....	65
	D) Cessação do consumo.....	66
	E) Outros problemas associados.....	67
V.	CONCLUSÃO	68
VI.	BIBLIOGRAFIA	71

LISTA DE ABREVIATURAS

5-HT	Serotonina
ADT	Antidepressivos tricíclicos
APAAN	<i>Alpha-phenylacetoacetonitrile</i>
ATS	Estimulantes tipo anfetamina
AVC	Acidente vascular cerebral
BZD	Benzodiazepinas
CK	Creatina kinase
<i>C_{max}</i>	Concentração máxima plasmática
COMT	Catecol o-metiltransferase
DA	Dopamina
ECD	Exames complementares de diagnóstico
EUA	Estados Unidos da América
FC	Frequência cardíaca
IMAO	Inibidores da monoamino oxidase
ISRS	Inibidores seletivos da recaptção de serotonina
IV	Intravenosa
LSD	Dietilamida do ácido lisérgico
MAO	Monoamino oxidase
MDA	3,4-metilenodioxianfetamina
MDEA	3,4- metilenodioxietilamfetamina
MDMA	3,4-metilenodioximetamfetamina
NA	Noradrenalina
PA	Pressão arterial
PHDA	Perturbação de hiperatividade e déficit de atenção

PMA	p-metoxianfetamina
RNS	Espécies reativas de nitrogénio
ROS	Espécies reativas de oxigénio
SNC	Sistema nervoso central
SU	Serviço de urgência
VMAT	Transportador vesicular monoamínico
α -MeDA	α -metildopamina

AGRADECIMENTOS

À Professora Doutora Helena Teixeira, por todo o apoio e orientação, ao longo da realização desta dissertação.

Ao Professor Doutor Francisco Corte Real, pela disponibilidade em ser parte integrante deste trabalho.

À minha família, pelo carinho e suporte incondicional.

Aos meus amigos, pela constante motivação e companheirismo.

I – RESUMO

As anfetaminas constituem substâncias psicoativas exógenas, com uma estrutura semelhante aos neurotransmissores monoamínicos endógenos e um mecanismo de ação que amplifica a ação destes. Ocorre, assim, estimulação adrenérgica, de onde resultam os seus principais efeitos: estimulante, eufórico, anorexigénio, alucinogénio e empatogénico. Foram, ao longo da história da humanidade, muito utilizadas, primariamente na sua forma natural derivada de plantas, seguindo-se, depois, a produção dos compostos sintéticos, atualmente os mais prevalentes. Inicialmente desenvolvidas com objetivo terapêutico, tornaram-se progressivamente compostos ilícitos. Mais recentemente, têm surgido as chamadas “legal highs”, que tentam contornar as imposições legais relativas à produção, tráfico e consumo das anfetaminas, e por isso mesmo, são comercializadas de forma legal em muitos países. O controlo destas substâncias, bem como dos seus precursores, que continuam a proliferar, impõe-se, ainda, como um grande desafio para as unidades de regulamentação e controlo internacional.

O poli-consumo de substâncias, e de forma tipo “binge”, é o padrão de consumo mais habitual. Por este motivo, possíveis interações com outras substâncias, nomeadamente outras drogas recreativas, é de extrema importância.

Hoje em dia, as suas utilizações terapêuticas são limitadas, como, por exemplo, na perturbação de hiperatividade e défice de atenção ou na narcolepsia, e o uso indevido destes derivados anfetamínicos prescritos medicamente é ainda um fenómeno mal estudado, mas do qual já existem relatos. No entanto, vários autores apontam que possíveis novos alvos terapêuticos se encontram, ainda, por descobrir. A relação risco/benefício continua a ser o pilar na decisão terapêutica.

O papel do médico é essencial no reconhecimento e tratamento de situações de intoxicação, nos aspetos ligados à condução e na abordagem de situações de dependência,

adição e cessação do consumo, entre outras. Daí a importância da familiarização da classe médica com estes compostos, que continuam a ter grande impacto no que respeita ao consumo mundial de substâncias.

Palavras-chave: anfetaminas, metanfetamina, 3,4-metilenodioximetanfetamina, usos terapêuticos, toxicidade, interações, intoxicação, condução.

ABSTRACT

Amphetamines are exogenous psychoactive substances, with a similar structure to the endogenous monoamine neurotransmitters and a mechanism of action that amplifies theirs. Thus, an adrenergic stimulation occurs, from which their main effects emerge: stimulant, euphoric, anorexigenic, hallucinogenic and empathogenic. They were largely used, over the history of mankind, first in their natural form derived from plants, followed by the production of synthetic compounds, nowadays the most prevalent. Initially developed with a therapeutic goal, they became progressively illicit compounds. More recently, the so called "legal highs" have emerged, which attempt to circumvent the legal impositions relatively to the production, traffic and consumption of amphetamines, and therefore are legally commercialized in several countries. The control of these substances, as well as their precursors, which continue to proliferate, remains, still, a great challenge for the control and regulation unities.

The consume of multiple substances, and in a "binge" type, is the most usual pattern. For this reason, possible interactions with other substances, mainly other recreational drugs, are of extreme importance.

At the present time, their therapeutic uses are limited, like, for example, in the attention deficit and hyperactive disorder or in narcolepsy, and the misuse of these amphetamine derivatives medically prescribed is still an understudied phenomenon, but of which there are already some reports. However, a variety of authors states that new possible therapeutic targets are still to be discovered. The risk/benefit relation remains the cornerstone in the therapeutic decision.

The physician's role is essential in the recognition and treatment of intoxication cases, aspects related to driving and in the approach of situations of dependence, addiction and consume cessation, among others. Hence the importance of the medical class

familiarization with these compounds, that remain to have a great impact in the global consumption of substances.

Key-words: amphetamines, methamphetamine, 3,4-methylenodioxymethamphetamine, therapeutic uses, toxicity, interactions, intoxication, driving.

II – INTRODUÇÃO

As anfetaminas foram descobertas há mais de 100 anos. Desde então, transformaram-se desde uma classe de substâncias livremente disponíveis sem receita médica, usadas num vasto leque de desordens, até substâncias altamente restritas e controladas, com aplicações terapêuticas restritas (Heal *et al.*, 2013). Os seus efeitos clínicos são uma consequência da estimulação adrenérgica central e periférica, que resulta numa síndrome simpaticomimética e em diversos efeitos no sistema nervoso central (SNC) (Greene *et al.*, 2008).

O consumo de estimulantes tipo-anfetamina, incluindo as anfetaminas clássicas e as “designer drugs”, tem sido reconhecido como uma das mais significantes tendências no que respeita o abuso de drogas (de la Torre *et al.*, 2004). O abuso e dependência de anfetaminas é uma preocupação global com um aumento colateral nos problemas médicos e sociais e, embora alguns dos mecanismos neurobiológicos subjacentes a esta dependência e os seus efeitos devastadores no ser humano sejam conhecidos, muito permanece ainda por explorar (Jayaram-Lindstrom *et al.*, 2008).

Pelo facto das variadas ações farmacológicas das anfetaminas se traduzirem, não só, em eficácia terapêutica, mas também, em efeitos adversos e risco de abuso para fins recreativos, o balanço do benefício/risco é o desafio chave no seu potencial uso clínico (Heal *et al.*, 2013). A toxicidade aguda por anfetaminas é um cenário relativamente comum com o qual o clínico no serviço de urgências se pode deparar. Um correto reconhecimento, por parte da classe médica, do espectro de complicações que podem advir do consumo de anfetaminas é essencial, assim como a instituição de medidas que permitam reduzir a morbidade e mortalidade. O pilar major na abordagem destas intoxicações é um meticoloso tratamento de suporte, auxiliado pelo uso judicial de benzodiazepinas, sendo que, todos os doentes devem receber educação para os perigos que podem advir do consumo de anfetaminas (Greene *et al.*, 2008).

III – OBJECTIVO

O principal objetivo deste trabalho é o de proceder a uma revisão da literatura respeitante às anfetaminas, nomeadamente à sua resenha histórica, legislação e epidemiologia (com ênfase na realidade nacional), toxicologia, usos terapêuticos atuais, toxicidade e possíveis interações.

Igualmente, procurou-se enfatizar a importância da classe médica no reconhecimento dos potenciais riscos inerentes à sua utilização, quer de forma ilícita, quer quando sujeitas a prescrição médica, e da importância da sua ação no que diz respeito à intoxicação por estas substâncias, à tolerância, dependência e adição, à cessação do seu consumo e aos seus potenciais efeitos na condução.

IV – DESENVOLVIMENTO

IV.1 - INTRODUÇÃO

As anfetaminas representam uma classe de substâncias psicoativas, cuja estrutura, semelhante aos neurotransmissores monoamínicos (nomeadamente à adrenalina), deriva da estrutura das feniletilaminas, as quais são, primariamente, estimulantes do sistema nervoso central. Existe uma grande variedade de anfetaminas, tendo em conta que a sua estrutura permite substituições em variados locais da sua constituição, nomeadamente a nível do anel aromático, o que se traduzirá, também, em variações nos seus efeitos (Greene *et al.*, 2008; Carvalho *et al.*, 2012; EMCDDA, 2015).

Podem, assim, ser divididas em dois grandes grupos:

- **naturais** – como a catinona, efedrina, norefedrina, pseudoefedrina ou norpseudoefedrina;
- **sintéticas**
 - anfetaminas clássicas – como a anfetamina, metanfetamina e 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA);
 - novos derivados das anfetaminas (“legal highs”) – maioritariamente os derivados da catinona: as chamadas catinonas sintéticas, como a mefedrona, metilona, metilenodioxipirovalerona (MDPV), metedrona ou butilona.

Ao longo desta dissertação, debruçar-nos-emos, particularmente, sobre a **anfetamina**, **metanfetamina** e **MDMA**, não só por serem, até ao momento, as mais estudadas, mas por serem, ainda, as de maior relevância a nível do consumo mundial.

Estas três anfetaminas clássicas existem em duas formas opticamente ativas, os seus isómeros ou enantiômeros: 1) *d*-isómero (dextro-), isómero-*R* ou enantiômero positivo (+);

2) *l*-isómero (levo-), isómero-*S* ou enantiômero negativo (-). Quando presentes em iguais quantidades, estes enantiômeros constituem a mistura racémica, a qual é opticamente inativa (Heal *et al.*, 2013; EMCDDA, 2015).

No que diz respeito ao consumo, o poli-consumo (geralmente percebido como o uso de duas ou mais substâncias num mesmo momento ou sequencialmente), nomeadamente com outras drogas recreativas, é o padrão mais habitual (Carvalho *et al.*, 2012). Pelo fato da via nasal (correspondente ao ato de “snifar”), apresentar uma rapidez de ação superior à via oral, uma vez que atinge mais rapidamente o cérebro, proporcionando o chamado “rush” ou “high” (não verificado na via oral), tornou-se numa popular via de consumo de substâncias estimulantes (Lile *et al.*, 2011; EMCDDA, 2015). O padrão de abuso das anfetaminas é o consumo tipo “binge”, que consiste num período de frequente administração da droga, seguido de um período de abstinência, com sucessivas repetições deste ciclo (Carvalho *et al.*, 2012).

Anfetamina

A sua fórmula química é $C_9H_{13}N$. É também conhecida por “speed”, “base” ou “whizz” (EMCDDA, 2015).

A sua base é, geralmente, um óleo incolor, volátil e insolúvel em água. O sal mais comum é o sulfato, um pó esbranquiçado solúvel em água, sendo que a maioria das formulações ilícitas existem nesta forma, podendo também existir sob a forma de comprimidos (Greene *et al.*, 2008; EMCDDA, 2015).

É, normalmente, consumida sob a forma de *d*-anfetamina ou mistura racémica. Vias de administração: oral, nasal ou, menos frequentemente, intravenosa (IV), sublingual ou rectal. Não é, habitualmente, fumada pelo facto do sal sulfato ser insuficientemente volátil (Greene *et al.*, 2008; EMCDDA, 2015).

Metanfetamina

Encontra-se intimamente ligada à anfetamina e a sua fórmula química é $C_{10}H_{15}N$. É também conhecida por “speed”, “crank”, “meth”, “crystal meth” (EMCDDA, 2015).

A sua base é, geralmente, semelhante à da anfetamina, no entanto, o sal mais comum é outro, o cloridrato, que ocorre sob a forma de um pó esbranquiçado ou em cristais solúveis em água. A maioria das formulações ilícitas ocorre sob a forma de pó, mas pode ocorrer, igualmente, sob a forma do cristal cloridrato puro (conhecido por “ice”) (EMCDDA, 2015), comprimidos, ou forma líquida. É facilmente sintetizada a partir de produtos farmacêuticos, industriais e agrícolas disponíveis ao público (Greene *et al.*, 2008).

É, normalmente, consumida sob a forma do seu isómero positivo. As vias de administração são as mesmas da anfetamina e, neste caso, pode ainda ser fumada, uma vez que o sal cloridrato, principalmente na sua forma cristalina “ice”, é suficientemente volátil, ao contrário do sal da anfetamina (Greene *et al.*, 2008; EMCDDA, 2015).

MDMA

É uma feniletilamina com substituição de anel, estruturalmente semelhante à metanfetamina e ao alucinogénio mescalina. A sua fórmula química é $C_{11}H_{15}NO_2$ (Hahn, 2011; EMCDDA, 2015). É também conhecida pelos nomes “ecstasy”, “E”, “XTC”, “X”, “beans”, “love drug” (Woo & Hanley, 2013).

A sua base é um óleo incolor e insolúvel em água. O sal mais comum é o hidrocloreto, que ocorre sob a forma de um pó esbranquiçado ou cristais solúveis em água. As suas formas ilícitas encontram-se, habitualmente, sob a forma de comprimidos brancos ou de outra cor, com um *logo* característico, ou, menos frequentemente, sob a forma de pó branco ou cápsulas (EMCDDA, 2015). É mais difícil de sintetizar do que a metanfetamina (Greene *et al.*, 2008).

Consumida, normalmente, sob a forma de mistura racémica. A via de administração é quase exclusivamente oral, mas a forma em pó pode também ser consumida por via nasal, inalação, ou IV, embora esta última raramente seja observada no consumo recreativo da droga, que é o mais frequente (Woo & Hanley, 2013; EMCDDA, 2015).

Um variado número de outros compostos, análogos à MDMA e com efeitos semelhantes, têm surgido ao longo dos tempos, como, por exemplo, a 3,4-metilenodioxianfetamina (MDA), 3,4-metilenodioxietilamfetamina (MDEA) e *N*-metil-1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-butanamina (MBDB), não se tendo revelado populares. No entanto, hoje em dia, a designação de “ecstasy” é, muitas vezes, generalizada também a estes compostos e não apenas à MDMA (EMCDDA, 2015).

IV.2 - RESENHA HISTÓRICA

Apesar das anfetaminas serem percebidas, na sua maioria, como compostos sintéticos (o que não deixa de ser verdade), o ser humano tem utilizado anfetaminas naturais ao longo de milénios, como a catinona, derivada da planta *Catha edulis*, ou a efedrina, de plantas do género *Ephedra* (Carvalho *et al.*, 2012). Esta última é, muito provavelmente, uma das plantas medicinais mais antigas na história da humanidade, tendo sido usada na medicina tradicional chinesa por mais de 5000 anos, para tratar a asma e a constipação comum (Greene *et al.*, 2008).

Julga-se que a anfetamina tenha sido sintetizada, pela primeira vez, em 1887, na Alemanha. No entanto, o seu uso clínico, sob a forma de inaladores, para o tratamento da asma, remonta apenas a 1920, em sequência de um período de reduzida disponibilidade de efedrina. Esta foi comercializada sob o nome de “Benzedrine®”, tendo a designação de Anfetamina surgido apenas anos depois, para a sua forma genérica. De igual modo, a sua forma isomérica, *d*-anfetamina, foi comercializada, em 1937, sob o nome “Dexedrine®”,

tendo rapidamente sido descoberta posteriormente a metanfetamina. A venda destas substâncias efetuou-se sem restrições até ao ano de 1939, altura a partir da qual eram apenas fornecidas mediante prescrição médica. No entanto, o seu uso generalizado, conduziu a que, em 1959, a *Food and Drug Administration* banisse estes inaladores do mercado (Greene *et al.*, 2008; Heal *et al.*, 2013).

Relativamente ao seu consumo ao longo do tempo, as anfetaminas foram muito usadas durante o período da II Guerra Mundial, como estimulantes e para aumentar o estado de alerta, mas também na abordagem de variadas condições clínicas, como o choque, *overdose* de barbitúricos, encefalite, obesidade ou hipotensão postural. Após consideração destas substâncias como ilícitas, nos Estados Unidos da América (EUA), em 1970, o seu consumo diminuiu. No entanto, em 1980, observou-se um surto na produção clandestina das chamadas “designer drugs”, compostos sintéticos desenvolvidos para fornecerem os efeitos desejáveis semelhantes aos das drogas de abuso ilícitas, como as anfetaminas e, ao mesmo tempo, contornando a legislação existente e conseqüentes penalizações. As mais utilizadas são os compostos anfetamínicos, como a MDMA, MDA, *p*-metoxianfetamina (PMA) e *p*-metoximetanfetamina (PMMA). Em 1990, o fenómeno das “raves” trouxe consigo um consumo generalizado de metanfetamina e MDMA, na Europa, América do Norte e na Austrália. Também um surto no consumo de anfetaminas foi verificado, aquando do começo da produção de uma formulação de elevada pureza da metanfetamina, o “ice” (Greene *et al.*, 2008; German *et al.*, 2014).

Mais recentemente, têm surgido novas alternativas às anfetaminas clássicas, com novos derivados destas substâncias – as novas “designer drugs”, especialmente as catinonas sintéticas, que têm sido comercializadas como “legal highs” (por serem vendidas legalmente em muitos países) pela internet e em “smart-shops” a nível mundial (German *et al.*, 2014). O conhecimento acerca destas substâncias é ainda escasso, mas extrapolações quanto à sua ação toxicológica podem ser feitas a partir das tão bem estudadas anfetaminas clássicas,

considerando a semelhança que existe a nível da estrutura, toxicocinética e mecanismo de ação (Carvalho *et al.*, 2012). Surgiram ainda as substâncias pertencentes à família das piperazinas que, embora não sendo estritamente anfetaminas, por possuírem estruturas relacionadas, causam efeitos semelhantes, sendo que, muitas vezes, nem os consumidores regulares de anfetaminas as conseguem distinguir (Greene *et al.*, 2008).

IV.3 - LEGISLAÇÃO

A proliferação de novas substâncias psicoativas continua a representar um desafio, com o número destas substâncias a ultrapassar, claramente, o número de substâncias psicoativas controladas a nível internacional (UNODC, 2014).

A maioria das drogas ilícitas, derivadas de plantas ou sintéticas, requerem químicos para as transformar no produto final. Enquanto estes químicos, na produção de drogas derivadas de plantas, são apenas um dos produtos necessários para a sua produção, eles constituem o componente essencial na produção das drogas sintéticas. Devido à crescente manufatura destas últimas, o controlo destes químicos, conhecidos como precursores, tem-se tornado a chave das estratégias de controlo destas substâncias. Como resultado deste controlo resultaram: maiores taxas de apreensão e maior volume de apreensão dos precursores comparativamente à apreensão das suas drogas finais, menor disponibilidade de drogas ilícitas e aumento do preço nos mercados ilícitos. No entanto, apesar dos sucessos conseguidos com estas medidas, elas produziram, igualmente, reações dos produtores e traficantes, no sentido de contornar estas medidas: medidas mais sofisticadas para obtenção dos precursores e grupos criminais especializados nessa obtenção e distribuição; a emergência de novos precursores não regulamentados, incluindo variados pré-precursores que podem facilmente ser convertidos nos precursores requeridos; uso distorcido de preparações farmacêuticas, principalmente aquelas contendo efedrina ou pseudoefedrina;

tráfico através da internet e através de países com pobre controlo; criação de falsas organizações para mascarar estas atividades (UNODC, 2014).

De acordo com a Convenção das Nações Unidas contra o Tráfico Ilícito de Drogas Narcóticas e Psicotrópicas, em 1988 os químicos frequentemente utilizados na manufatura das drogas ilícitas foram agrupados em duas categorias de substâncias controladas internacionalmente: Tabela I – substâncias mais estritamente controladas; Tabela II – substâncias relativamente menos controladas. Ao momento de Janeiro de 2014, na Tabela I, podemos encontrar os principais precursores das anfetaminas clássicas: a 1-fenil-2-propanona e ácido fenilacético, precursores da anfetamina; a efedrina e pseudoefedrina, precursoras tanto da anfetamina como da metanfetamina; e a 3,4-metilenodioxifenil-2-propanona, isosafrole, piperonal e safrole, precursores do “ecstasy”. De realçar a importância do safrole como precursor da MDMA, pois todos os outros três podem ser sintetizados a partir deste. Em Março de 2014, foi decidido acrescentar, à Tabela I, a *alpha-phenylacetoacetonitrile* (APAAN), um novo precursor dos estimulantes tipo anfetamina (ATS) (UNODC, 2014).

Novos precursores dos ATS, para além da APAAN, têm emergido recentemente, como vários ésteres de ácido fenilacético, a 3,4-metilenodioxifenil-2-propanona e a metilamina (esta última um potencial precursor universal dos ATS), sendo controlados apenas num número limitado de países. Por isso mesmo, têm-se tornado grandes substitutos dos precursores habituais usados no passado e são, hoje em dia, apreendidos em maiores quantidades do que estes últimos, que são controlados internacionalmente (UNODC, 2014).

Em Portugal, o consumo de substâncias psicotrópicas é regulado pela Lei n.º 30/2000 de 29 de Novembro, que o vem descriminalizar face ao Decreto-Lei n.º 15/93 de 22 de Janeiro, que define o regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes. Esta lei define como ilícito de ordem contraordenacional “o consumo, a aquisição e a detenção para consumo próprio de plantas, substâncias ou preparações compreendidas nas tabelas” anexas

ao Decreto-Lei n.º 15/93, alterado pela Lei n.º 18/2009 de 11 de Maio, onde constam, entre outras, a anfetamina, metanfetamina, MDMA e derivados, bem como os seus precursores. O consumo é percebido como a toma destas substâncias sem que para tal exista indicação médica (PGDL, 2011, 2014).

Mais recentemente, em 2012, a Região Autónoma da Madeira, por sentir que a legislação existente não era eficaz no controlo do problema gerado pelas “smart-shops”, que mantiveram a sua atividade com a venda de substâncias não enquadradas nas tabelas de substâncias proibidas (as “legal highs”), emitiu o Decreto Legislativo Regional n.º 28/2012/M, que implementou um regime contraordenacional de proibição de novas drogas não integradas no Decreto-Lei n.º 15/93, mas que integrem listas próprias atualizadas anualmente, após um processo de alerta rápido e avaliação dos riscos das novas substâncias psicoativas. De igual modo, é instituída a obrigatoriedade de identificação dos constituintes psicoativos na rotulagem dos produtos que venham a ser disponibilizados ao público (DR, 2012). Face a este decreto, foi, em 2013, aprovado o Decreto-Lei n.º 54/2013 de 17 Abril, que previne e protege contra a publicidade e comércio de novas substâncias psicoativas, seja por venda ambulante, ao domicílio, em eventos de exposição ou à distância, nomeadamente por catálogo ou através da internet. Este decreto define essas substâncias como substâncias não especificamente enquadradas e controladas ao abrigo de legislação própria que, em estado puro ou numa preparação, podem constituir uma ameaça para a saúde pública comparável à das substâncias previstas no Decreto-Lei n.º 15/93 (PGDL, 2013b). Segundo a Portaria n.º 154/2013 de 17 de Abril, esta lista engloba 159 substâncias, divididas em 8 grupos: feniletilaminas e derivados; triptaminas e derivados; piperazinas e derivados; derivados da catinona; canabinóides sintéticos; derivados/análogos da cocaína; plantas e respetivos constituintes ativos; outras substâncias (PGDL, 2013c).

IV.4 - EPIDEMIOLOGIA

Relativamente às anfetaminas naturais, várias estão presentes na planta *Catha edulis*, que cresce, livremente, a altas altitudes no Este de África e na Península Arábica, pelo que o mastigar das folhas frescas é um hábito generalizado nas populações locais (Carvalho *et al.*, 2012).

Quanto às anfetaminas sintéticas, o seu consumo dá-se sobretudo nas classes populacionais mais jovens, nomeadamente por entre os adolescentes (Carvalho *et al.*, 2012). Nestes, o consumo de álcool e tabaco encontra-se a níveis historicamente baixos, enquanto que o uso de drogas ilícitas sintéticas tem aumentado ao longo dos últimos 20 anos (Woo & Hanley, 2013). Em 2012, foi estimado que entre 3,5 a 7% da população mundial, entre 15 e 64 anos de idade, teria usado, pelo menos uma vez no ano antecedente, uma droga ilícita, principalmente, uma substância pertencente ao grupo dos canabinóides, opióides, cocaína ou ATS (UNODC, 2014).

A mais popular anfetamina tipo “designer drug” é a MDMA (Carvalho *et al.*, 2012). Hoje em dia, é considerada uma droga de festas ou “raves” e, por isso mesmo, usada, preferencialmente, por adolescentes e adultos jovens, sendo também muito prevalente entre homens homossexuais ou bissexuais (Woo & Hanley, 2013).

O uso indevido dos ATS prescritos medicamente, não é também incomum. No entanto, apenas alguns países reportam qualquer prevalência desta situação, principalmente os da América do Norte e do Sul, não se podendo, no entanto, negligenciar este acontecimento noutros países (UNODC, 2014). Segundo dados dos *Centers for Disease Control and Prevention*, nos EUA, o consumo de fármacos sujeitos a receita médica aumentou, sem prescrição para os mesmos, como aconteceu, por exemplo, com o Adderall (anfetamina e dextroanfetamina) (Woo & Hanley, 2013).

O consumo de múltiplas substâncias, ou poli-consumo, continua a representar uma grande preocupação, tanto numa perspectiva de saúde pública como de controlo de drogas (UNODC, 2014).

Atualmente, é ainda difícil quantificar a manufatura global dos ATS. No entanto, o número de laboratórios desmantelados, principalmente respeitantes à produção de metanfetamina, tem continuado a aumentar. Do total das 144 toneladas de ATS apreendidos globalmente, em 2012 (constituindo este o número mais elevado de sempre), metade foram apreendidos na América do Norte e um quarto no este e sudeste asiático. As regiões central e sudoeste da Ásia impõem-se, hoje em dia, como mercados emergentes, com baixos níveis de apreensão de metanfetamina, e potenciais produtores para o restante continente. Em relação à metanfetamina, as suas taxas de apreensão quadruplicaram nos últimos cinco anos, e, em 2012, corresponderam à maioria das apreensões (80% das 144 toneladas). No que diz respeito ao “ecstasy”, as suas apreensões aumentaram em 2012, após a queda verificada em 2011, com maiores quantidades a serem apreendidas no este e sudeste asiático, seguidos pela Europa (principalmente oeste, central e sudeste), e representando estes, conjuntamente, cerca de 80% do “ecstasy” apreendido globalmente (UNODC, 2014).

Nas últimas duas décadas verificou-se, praticamente, uma duplicação nas taxas de produção dos químicos precursores das drogas ilícitas e mais que uma triplicação nas taxas de tráfico. Verificaram-se, igualmente, deslocações geográficas, com a grande massa de produção a passar a localizar-se na Ásia. Apesar das medidas impostas no controlo dos precursores, a pureza da metanfetamina continuou a aumentar, atingindo os 93% nos EUA, em 2012 (UNODC, 2014).

Na Europa, o consumo de ATS (excluindo “ecstasy”) encontra-se pouco abaixo da média global, estando a anfetamina mais prontamente disponível do que a metanfetamina, enquanto que o consumo de “ecstasy” é superior. Na Europa central e oeste, a anfetamina e o “ecstasy” continuam a ser os estimulantes sintéticos mais consumidos. Durante os últimos

anos assistiu-se a uma mudança no conteúdo dos comprimidos de “ecstasy”: a MDMA e homólogos deixaram de ser as únicas substâncias psicoativas e o conteúdo dos comprimidos ficou cada vez mais diversificado, com menor presença destas substâncias. Enquanto que o uso da anfetamina tem estabilizado em algumas regiões, existem preocupações que esta esteja a ser substituída pela metanfetamina, devido à crescente disponibilidade da mesma em alguns mercados. Em algumas regiões mais afetadas pela crise financeira, verificou-se uma descida na demanda de heroína e cocaína, pois, os consumidores destas, alteraram para drogas mais baratas, como por exemplo, a metanfetamina e canabinóides (UNODC, 2014; EMCDDA, 2015).

No que diz respeito à nossa realidade nacional, dados de 2011 revelam que, relativamente ao consumo ao longo da vida, a maior prevalência é a de canabinóides, para todas as idades, seguida pela cocaína, para idades inferiores a 16 anos, e pelas anfetaminas, para idades superiores aos 16 anos. No Alentejo, a substância mais prevalente, depois dos canabinóides, são as anfetaminas, registando-se aqui o valor mais elevado do país. A prevalência do consumo é, globalmente, superior no sexo masculino (SICAD, 2013).

Na população escolar portuguesa, o consumo de drogas, que tinha vindo a aumentar desde os anos 90, diminuiu, pela primeira vez, em 2006/2007, subindo novamente até 2010/2011, sendo os canabinóides a droga largamente preferencial, seguida da cocaína, ecstasy, outras anfetaminas e dietilamida do ácido lisérgico (LSD). O ecstasy apresenta uma média de idade de iniciação de 17 anos e as restantes anfetaminas, de 18 anos. Estes foram considerados pela população escolar, como menos acessíveis do que os canabinóides. No entanto, tem-se verificado, ao longo dos anos, um aumento na perceção da facilidade na obtenção de anfetaminas (SICAD, 2013).

IV.5 - TOXICOCINÉTICA

No que diz respeito à toxicocinética, as anfetaminas são um grupo relativamente homogêneo. Apresentam reduzida ligação às proteínas plasmáticas (menos de 20%) e, como tal, elevada biodisponibilidade oral e elevado volume de distribuição (4L/Kg), por se difundirem facilmente para o compartimento extravascular (Kraemer & Maurer, 2002; Greene *et al.*, 2008). Esta difusão ocorre, também, por serem bases fracas (pKa 9.9), pelo seu peso molecular ser relativamente baixo e por serem substâncias anfipáticas, conseguindo atravessar facilmente membranas e atingindo concentrações elevadas em tecidos/fluidos com pH inferior ao do sangue, tal como a saliva ou o suor (de la Torre *et al.*, 2004). De igual modo, atravessam a barreira hemato-encefálica, resistindo à degradação pela monoamino oxidase (MAO), devido à presença do grupo α -metil na sua estrutura molecular, o qual aumenta ainda mais a sua solubilidade através de membranas (Greene *et al.*, 2008; Carvalho *et al.*, 2012).

A concentração máxima plasmática (C_{max}) é normalmente atingida em 1,5-3h. São extensamente metabolizadas no fígado, no entanto, uma percentagem significativa é ainda excretada inalterada, dando-se esta excreção, também por via hepática, mas principalmente por via renal. Assim, as semi-vidas plasmáticas estão, em grande extensão, dependentes do pH urinário: por serem bases fracas, a sua excreção renal aumenta com a acidificação da urina e diminui com a sua alcalinização, razão pela qual os indivíduos abusadores destas substâncias consomem bicarbonato, na tentativa de prolongar os seus efeitos. As semi-vidas de eliminação são muito variáveis, desde 6 a 12h, e não parecem ser afetadas pela via de administração (Kraemer & Maurer, 2002; Carvalho *et al.*, 2012).

Os indivíduos dependentes de anfetaminas apresentam normalmente maior volume de distribuição (6L/Kg) e maior semi-vida de eliminação, pela sequestração nos tecidos e pela

tolerância farmacocinética que desenvolvem (Carvalho *et al.*, 2012), uma vez que semi-vidas longas podem levar a acumulação, após repetidas administrações (Greene *et al.*, 2008).

Por ordem decrescente de rapidez de ação, apresentam-se as seguintes vias de administração: IV, inalada, rectal ou vaginal, nasal (“snifar”) e oral (Lile *et al.*, 2011).

Anfetamina

É rapidamente absorvida e a C_{max} aumenta de forma dose-dependente, não existindo diferenças significativas entre os seus dois enantiômeros. É metabolizada, principalmente, por dois mecanismos: 1) N-desaminação e oxidação em derivados de ácido benzoico, como a 1-fenil-2-propanona (o seu principal metabolito), reação catalisada pelas isoenzimas do complexo CYP450; 2) hidroxilação em 4-hidroxianfetamina, com intervenção do CYP2D6. Existe ainda uma via minor de metabolização, que compreende a oxidação do β -carbono na cadeia lateral, com formação de norefedrina, o seu metabolito ativo (Greene *et al.*, 2008; Carvalho *et al.*, 2012; EMCDDA, 2015).

A percentagem excretada inalterada pode variar entre 3 e 55,5%. O enantiômero positivo, por ter um metabolismo mais rápido, tem uma semi-vida de eliminação mais curta que o negativo. A análise da anfetamina na urina pode ser confundida, uma vez que é também um metabolito da metanfetamina e de vários compostos medicinais (Carvalho *et al.*, 2012; EMCDDA, 2015).

Metanfetamina

É rapidamente absorvida quando administrada por via oral, mas apresenta maior biodisponibilidade se fumada. Apresenta distribuição semelhante à anfetamina. Acumulações, possivelmente com interesse clínico e forense, foram demonstradas na saliva, cabelo e unhas. No cérebro, verificou-se uma rápida, difundida e duradoura captação, paralelamente aos efeitos comportamentais duradouros desta droga (Carvalho *et al.*, 2012).

É metabolizada, principalmente, pela N-demetilação em anfetamina, catalisada pelo CYP2D6, mas também pela hidroxilação em 4-hidroximetanfetamina, também catalisada pela mesma isoenzima, cujo polimorfismo pode ajudar a explicar a grande intervariabilidade no metabolismo da metanfetamina. A metanfetamina é metabolizada em menor extensão do que os derivados da metilenodioximetanfetamina, como a MDMA, e conseqüentemente, a sua concentração urinária inalterada é superior. Os seus dois metabolitos não parecem reter atividade biológica significativa, uma vez que são, então, produzidos em baixas quantidades e num período em que os efeitos agudos da metanfetamina são mínimos (Carvalho *et al.*, 2012; EMCDDA, 2015)

Cerca de 70% é excretada nas primeiras 24 horas, como vimos, principalmente na sua forma inalterada. No entanto, esta fração diminui com o aumentar da dosagem, quer por diminuição da excreção renal, por acumulação, quer por aumento da excreção não renal (Carvalho *et al.*, 2012). Por possuir uma semi-vida de eliminação substancialmente maior que muitos outros psicoestimulantes, terá também efeitos mais duradouros em todos os sistemas (Fowler *et al.*, 2007). Note-se, no entanto, que a análise da metanfetamina na urina pode ser confundida, uma vez que é um metabolito de certos compostos medicinais, como, por exemplo, da selegilina (EMCDDA, 2015).

MDMA

A C_{max} é substancialmente superior para o enantiômero negativo, e aumenta de forma dose-dependente para doses até 125 mg. No entanto, a partir de 150 mg, os níveis plasmáticos deixam de ser proporcionais à dose, sugerindo uma farmacocinética não linear para elevadas doses de MDMA, também apoiada pela maior concentração urinária de MDMA para baixas doses. Possíveis explicações poderão ser a saturação das vias metabólicas e/ou a inibição de enzimas de metabolização do MDMA por parte de alguns dos seus próprios metabolitos, conduzindo a níveis aumentados com o uso repetitivo, num curto

período de tempo. Este facto levanta preocupações quanto à possível potenciação da toxicidade em elevadas concentrações plasmáticas (Carvalho *et al.*, 2012; Woo & Hanley, 2013).

É metabolizada no fígado, principalmente pelo CYP2D6, segundo 2 vias principais: 1) N-demetilação, a via principal; 2) O-desalquilação em MDA, a qual retém atividade biológica. Esta desalquilação é mais rápida para o enantiômero positivo, se catalisada pelo CYP2D6, no entanto também pode ocorrer, sem catalisação enzimática, por oxidação espontânea. É também metabolizada segundo outras duas vias: 3) desaminação; 4) conjugação com metil, glicoronado ou sulfato. Neste processo ocorre, não só a metabolização da MDMA, como também do seu metabolito MDA, originando dois metabolitos de catecol, a N-metil- α -metildopamina (N-Me- α -MeDA) e a α -metildopamina (α -MeDA), respetivamente, que sofrem metilação pela Catecol O-Metiltransferase (COMT). Deste modo, os respetivos metabolitos metilados podem ser encontrados no plasma e/ou urina. Recentemente, descobriu-se mais uma via de metabolização, a hidroxilação aromática em hidroxianfetamina e trihidroximetanfetamina, as quais são altamente neurotóxicas (Carvalho *et al.*, 2012).

É mais extensamente metabolizada do que a anfetamina ou metanfetamina, sendo que 80% é excretada após metabolização hepática, e, como tal, a sua excreção urinária na forma inalterada é menor, cerca de 20%. O enantiômero positivo, que é geralmente farmacologicamente mais ativo, é metabolizado mais rapidamente e, conseqüentemente, também mais rapidamente eliminado, tal como acontecia para a metanfetamina. Acumulações foram demonstradas em diversos tecidos, atingindo concentrações muito superiores às encontradas no plasma (18 vezes superior no fígado e 30 vezes no cérebro). A eliminação urinária parece ser dose-independente, sendo a maior percentagem eliminada nas primeiras 24 horas, e a eliminação não renal, dose-dependente, principalmente nas fezes,

suor, saliva, humor vítreo, cabelo e unhas, apresentando-se estes como possíveis alternativas para a detecção de MDMA em quantidades relativamente elevadas (Carvalho *et al.*, 2012).

Apresenta, assim, uma toxicocinética com elevada variabilidade interindividual, provavelmente devido a diferentes polimorfismos genéticos do CYP2D6. A prevalência dos metabolizadores fracos de CYP2D6 é de cerca 3-10% nos caucasianos, e estes, podem estar mais suscetíveis à anfetamina que é metabolizada pelo CYP2D6 (Greene *et al.*, 2008).

IV.6 - MECANISMO DE AÇÃO

A ação das anfetaminas está intimamente ligada aos neurotransmissores monoamínicos: noradrenalina (NA), dopamina (DA) e serotonina (5-HT). Estas são reconhecidas pelos transportadores membranares destes neurotransmissores existentes no neurónio monoaminérgico, combinam-se com eles, e são incorporadas para o interior do citoplasma, através da normal recaptação destes neurotransmissores. Aqui, irão encontrar-se, preferencialmente, na sua forma protonada, uma vez que o pH intracelular é inferior ao extracelular. As anfetaminas na sua forma desprotonada podem difundir-se, de volta, para a fenda sináptica, estando disponíveis para um novo ciclo de captação mediada pelos transportadores monoamínicos (Greene *et al.*, 2008; Sitte & Freissmuth, 2010).

O resultado final é a amplificação da ação dos neurotransmissores monoamínicos a nível dos terminais nervosos (ação simpaticomimética) (Greene *et al.*, 2008; Carvalho *et al.*, 2012):

- induzem a libertação exocítica de DA e 5-HT das suas vesículas de armazenamento: são incorporadas para o interior das vesículas por combinação com os transportadores vesiculares monoamínicos (VMAT), e provocam a depleção vesicular por um mecanismo reverso através destes transportadores, que pode, ainda, ser estimulado por alteração do gradiente de pH, derivado do efeito de base fraca das anfetaminas;

- induzem a sua libertação não exocítica (por transporte reverso), mediado pelos seus transportadores, e aumentam a disponibilidade da DA e 5-HT para este mecanismo, ao prevenir a sua recaptação para as vesículas de armazenamento;
- diminuem a sua recaptação celular, por atuarem como substratos competitivos nos seus transportadores membranares e induzirem o transporte reverso através destes;
- possuem propriedades inibitórias da MAO e, como tal, inibem a sua metabolização, aumentando a concentração destes neurotransmissores.

Nem todas as anfetaminas possuem todos estes mecanismos de ação, e umas atuarão mais numa vertente do que outras. A afinidade de ligação aos transportadores monoamínicos, também difere de anfetamina para anfetamina, mas é essencial que ocorra para que exista libertação dos neurotransmissores, uma vez que na inibição ou ausência destes transportadores, as anfetaminas não exercem os seus efeitos biológicos. Ainda de ressaltar que as anfetaminas são capazes de regular a função destes transportadores, por exemplo, através da regulação do seu estado de fosforilação (Sitte & Freissmuth, 2010; Carvalho *et al.*, 2012).

Anfetamina

Atua, principalmente, sobre a NA e DA. Relativamente à NA, atua principalmente no bloqueio da sua recaptação, que predomina em baixas doses, e no aumento da sua libertação, que predomina em altas doses. A *d*-anfetamina é um potente inibidor da recaptação de NA, o que pode ser a base da sua maior potência em relação à *l*-anfetamina. No que diz respeito à DA, a anfetamina provoca inibição da sua recaptação e aumenta a sua libertação via transporte reverso. A nível periférico, a libertação de NA é superior à de DA. Aumenta, ainda, a atividade da tirosina hidroxilase, que por sua vez conduz a uma maior libertação de catecolaminas (Mandell & Morgan, 1970; Sulzer *et al.*, 2005).

Metanfetamina

Atua, sobretudo na libertação não exocítica, inibição da recaptção, inibição fraca da MAO e diminuição da ação dos VMAT. Assim, conduz à libertação de neurotransmissores no sistema nervoso e elevação dos níveis de catecolaminas (adrenalina e NA) e 5-HT nos órgãos periféricos, em parte, por estimulação da sua libertação das terminações nervosas simpáticas e da medula da glândula supra-renal. Também aumenta a tirosina hidroxilase (Mandell & Morgan, 1970; Sulzer *et al.*, 2005; Carvalho *et al.*, 2012).

MDMA

Provoca libertação de 5-HT, de NA e, em menor quantidade, de DA, do armazenamento. A libertação de 5-HT é superior, quando comparada com as outras anfetaminas, podendo ser esta, muito provavelmente, a razão pela qual os consumidores de MDMA reportam uma elevação do humor. De igual modo, esta libertação maciça de 5-HT, pode despoletar o chamado síndrome serotoninérgico, que se manifesta por hipertermia, alterações da consciência, instabilidade autonómica e alteração do tónus muscular ou rigidez (Capela *et al.*, 2009; Hahn, 2011; Carvalho *et al.*, 2012).

IV.7 - TOXICODINÂMICA

Os efeitos clínicos das anfetaminas são uma consequência da estimulação adrenérgica periférica e central, através da regulação da ação dos neurotransmissores catecolamínicos. Assim, dá origem à sua manifestação clínica mais evidente: a síndrome simpaticomimética (mediada pelos recetores alfa e beta-adrenérgicos), caracterizada por taquicardia, taquipneia, diaforese, hipertensão, hipertermia, midríase, hiperreflexia, tremores e um espectro de manifestações no SNC, como agitação, paranoia, alucinações, desinibição, hiperexcitação,

convulsões e coma. Estes efeitos podem ser condicionados por uma plethora de fatores que convergem num determinado indivíduo num determinado momento (Greene *et al.*, 2008).

As anfetaminas são muito utilizadas pelo seu efeito estimulante, eufórico, anorexigénio, alucinogénio e empatogénico ou entactogénico (estes dois últimos principalmente usados para descrever os efeitos da MDMA na socialização). Os consumidores da planta *Catha Eludis* afirmavam, já, um aumento da energia, estado de alerta, autoestima, imaginação, da capacidade de associar ideias e uma sensação de prazer (Carvalho *et al.*, 2012).

Anfetamina e Metanfetamina

Após ingestão oral, os efeitos iniciam-se em cerca de 30 minutos e podem durar por muitas horas. Ambas são estimulantes do SNC e possuem, predominantemente, ações simpaticomiméticas. A ação da anfetamina, a nível periférico, é superior à da metanfetamina, embora esta seja globalmente mais potente, possuindo, não só maior efeito a nível do SNC do que a primeira, mas também os efeitos cardiovasculares mais potentes de todas as anfetaminas (Greene *et al.*, 2008). No entanto, em situações não controladas, os seus efeitos podem ser quase indistinguíveis (EMCDDA, 2015), razão pela qual são aqui apresentadas conjuntamente.

Assim, causam elevação da pressão arterial (PA) e da frequência cardíaca (FC), euforia e aumentam a confiança, sociabilidade, energia, resistência, concentração e desejo sexual. Também suprimem o apetite e a fadiga, podendo conduzir a insónia. Mais tarde, os consumidores podem sentir irritabilidade, agitação, confusão, ansiedade, depressão e letargia. O uso crónico pode conduzir a alterações neuroquímicas e neuroanatómicas, podendo estar associadas a paranoia, impulsividade e violência, e, a metanfetamina, ainda a bruxismo e parestesias. (Greene *et al.*, 2008; EMCDDA, 2015).

MDMA

Os efeitos iniciais são notados 20-60 min após administração, com pico máximo após 1-1,5h, sendo paralelos à concentração plasmática (Hahn, 2011; Carvalho *et al.*, 2012). É também estimulante do SNC, mas possui, além disso, uma fraca atividade alucinogénia (menor do que MDA), mais corretamente descrita, talvez, como um aumento na percepção sensorial, consequência de ser uma feniletilamina com substituição do anel (EMCDDA, 2015). É um potente agente serotoninérgico, com menor atividade simpaticomimética do que a anfetamina ou metanfetamina (Greene *et al.*, 2008).

Efeitos fisiológicos agudos são maioritariamente simpaticomiméticos e incluem, principalmente, ansiedade, elevação da PA (embora, em alguns casos também possa conduzir a hipotensão), elevação da FC (que pode conduzir a disritmias) e aumento da temperatura corporal. No entanto, ao fim de uma hora, estes efeitos atenuam e os indivíduos experienciam uma sensação de relaxamento e euforia. Para além dos efeitos agudos descritos, pode também conduzir a náuseas, arrepios, suores, tremores, boca seca, bruxismo, hiperreflexia, urgência urinária, dor ou tensão muscular, afrontamentos de calor ou frio, nistagmus, insónia, coagulopatia, trombocitopenia, leucocitose retardada, acidose, hipoglicémia, congestão pulmonar, edema e hepatite. Alguns estudos revelaram também elevação das concentrações plasmáticas de prolactina, cortisol e dehidroepiandrosterona (DHEA). Verificou-se, igualmente, um aumento do fluxo sanguíneo cerebral (Green *et al.*, 2003; Greene *et al.*, 2008; Woo & Hanley, 2013).

Efeitos psicológicos agudos incluem elevação do humor, redução dos pensamentos negativos, euforia, aumento da energia, felicidade, relaxamento, exaleração, elação, confusão, conforto emocional, desinibição social, aumento da estimulação sexual, aumento da percepção sensorial, incluído aumento da sensibilidade ao toque e uma necessidade de serem tocados. No entanto, após atingido o pico da concentração, os efeitos subagudos, os quais se podem tornar crónicos, podem incluir irritabilidade, disforia, ataques de pânico,

alucinações visuais, ideias paranoides, letargia, insônia, anorexia, períodos de humor deprimido durante vários dias após o consumo (principalmente em indivíduos do sexo feminino), alterações de memória e maior propensão a comportamentos agressivos. Quando comparada com a anfetamina, a MDMA produz semelhante aumento da energia e confiança, mas maior elação, concordância e conforto emocional (Green *et al.*, 2003; Greene *et al.*, 2008; Woo & Hanely, 2013).

IV.8 - USOS TERAPÊUTICOS

Os ATS, tipicamente substâncias ilícitas, têm, também, em situações restritas, indicações terapêuticas. Tanto a efedrina, como a pseudoefedrina são substâncias comercializadas e usadas em certos produtos medicinais (EMCDDA, 2015).

Assim, podem ser usados no tratamento da narcolepsia, desordem do sono com episódios de sonolência incontrolável durante as horas em que era suposto o indivíduo permanecer acordado. A estimulação do SNC provocada por estas substâncias permite aos indivíduos permanecerem acordados. Paradoxalmente, os ATS podem, também, ser usados para tratar a PHDA, uma desordem comportamental caracterizada por inatenção, hiperatividade e impulsividade. O benefício nas crianças afetadas é ainda incerto, mas está já demonstrado um aumento na capacidade de concentração e diminuição da distração e impulsividade, com boa eficácia e segurança destes compostos. Também o metilfenidato, estruturalmente relacionado com as anfetaminas, é usado no tratamento da PHDA (Greene *et al.*, 2008; Hodgkins *et al.*, 2012).

Efetivamente, a anfetamina tem sido estabelecida como tratamento eficaz para a PHDA, assim como outras desordens do SNC, tal como a narcolepsia, durante décadas. A lisdexanfetamina foi a primeira *d*-anfetamina pró-fármaco a ser aprovada para o tratamento da PHDA, estando a ser desenvolvidas formulações de, apenas, uma toma diária, que aliadas

à sua distinta farmacocinética/farmacodinâmica, conferem eficácia sustentada e permitem contornar alguns dos problemas inerentes à terapêutica, como o reforço da adesão e diminuição do risco de uso indevido e abuso recreativo (Heal *et al.*, 2013). Para além disso, a lisdexanfetamina demonstrou, num estudo recente, reduzir os sintomas depressivos em doentes com Depressão Major, refratária ao escitalopram em monoterapia (Trivedi *et al.*, 2013).

Um pequeno número de estudos clínicos, até ao momento, demonstrou a eficácia da dextroanfetamina, agonista noradrenérgico, na recuperação de défices motores e afásicos num período subagudo após a ocorrência de acidente vascular cerebral (AVC), seguindo as linhas de ensaios em animais que comprovavam a eficácia do uso de substâncias com libertação de norepinefrina, nestes casos. Esta eficácia será ainda maior se associada a terapias complementares fisiátricas, linguísticas e comportamentais (Walker-Batson *et al.*, 2001). Atualmente, a anfetamina encontra-se também em ensaios clínicos para a reabilitação pós-AVC, mas já com evidência robusta que, em modelos animais, facilita a recuperação dos défices comportamentais (Walker-Batson, 2013).

A MDMA foi usada de forma terapêutica durante muitos anos, pois acreditava-se que aumentava a autoestima e facilitava a comunicação terapêutica (Carvalho *et al.*, 2012). Embora, aquando do seu fabrico, tivesse sido proposta como um auxiliar no aconselhamento psiquiátrico, o seu uso terapêutico, hoje em dia, é extremamente limitado (EMCDDA, 2015). No entanto, a psicoterapia assistida por MDMA tem demonstrado benefícios duradouros em indivíduos com desordem de stress pós-traumático crónica, resistente a tratamento. Uma vez que esta é uma patologia com elevada taxa de resistência ao tratamento e consequente ideação suicida, e tendo em conta que a técnica envolve apenas algumas sessões de administração de MDMA, esta apresenta-se como uma promissora nova abordagem no seu tratamento, com a vantagem de não requerer administração diária de fármacos, evitando os efeitos adversos que daí possam advir. A pesquisa existente demonstra que, após um único

curso de psicoterapia assistida por MDMA, os participantes continuaram a exibir redução dos sintomas durante cerca de quase 4 anos. Mais de 850 indivíduos participaram numa pesquisa regulada e aprovada, não tendo manifestado qualquer problema persistente relacionado com a toma de MDMA (Doblin *et al.*, 2014).

A obesidade, que constitui um problema major de saúde pública, com elevada morbidade e mortalidade, aumentando a prevalência de incidentes cardiovasculares, tem experienciado um aumento mundial da sua incidência, devido aos estilos de vida da população atual, pelo que se imperam novos tratamentos eficazes para esta condição clínica. Assim sendo, uma combinação de fentermina (derivado da anfetamina) e topiramato (anticonvulsionante) tem sido usada no tratamento da obesidade. A sua administração reduz o peso corporal e tem efeitos favoráveis em vários parâmetros metabólicos e antropométricos. No entanto, existem ainda algumas preocupações quanto à sua segurança cardiovascular. No passado, já outras substâncias derivadas da anfetamina tinham sido propostas e usadas para tratar a obesidade, mas foram abandonadas devido ao seu perfil tóxico e potencial aditivo. A fentermina, apesar de farmacologicamente semelhante, não apresenta este potencial aditivo (Katsi *et al.*, 2013).

IV.9 - TOXICIDADE

A toxicidade aguda das anfetaminas é resultado de uma excessiva concentração extracelular de NA, DA e 5-HT, consequência do seu mecanismo de ação (Greene *et al.*, 2008). De seguida, descreveremos sumariamente os três principais mecanismos de toxicidade das anfetaminas: a **hiponatremia**, a **hipertermia** e o **stress oxidativo**.

1) Hiponatremia

As anfetaminas, nomeadamente a MDMA, por provocarem libertação da hormona antidiurética, podem estimular o aparecimento do síndrome de secreção inapropriada da hormona antidiurética - SIADH -, conduzindo a uma hiponatremia por diluição, devido à excessiva reabsorção de líquidos a nível renal (Woo & Hanley, 2013). Também a elevada ingestão de líquidos, na tentativa de tentar evitar a desidratação que pode ocorrer nos locais de consumo habitual de MDMA (“raves”), pode conduzir a hiponatremia. Esta hiponatremia pode ser responsável por redução do estado de consciência e episódios convulsionantes (Greene *et al.*, 2008).

2) Hipertermia

O aumento da temperatura corporal ocorre por aumento da produção de calor, por estimulação da atividade metabólica do SNC, podendo conduzindo a hipertermia. Esta é considerada um dos efeitos agudos potencialmente mais fatais e a sua incidência varia consoante a anfetamina utilizada, sendo mais frequente no uso da metanfetamina, MDMA, MDEA e PMA. De ressaltar que a hipertermia pode ter, por si mesma, complicações fatais, que são também características de um quadro de insolação: rabdomiólise, lesão renal aguda, coagulação intravascular disseminada (CID) (a qual pode conduzir a hemorragia e necrose tecidual dispersa), acidose e falência multiorgânica (Kendrick *et al.*, 1977; Henry *et al.*, 1992; Green *et al.*, 2003).

Este evento tem sido mais extensamente estudado na MDMA, onde temperaturas de 43°C foram já reportadas. O seu efeito na temperatura corporal é complexo, por interferir com todos os três neurotransmissores monoamínicos maiores (NA, DA e 5-HT), cujas ações na homeostasia térmica se estendem desde a termorregulação central até às alterações periféricas na circulação sanguínea e termogénese no tecido adiposo castanho. No entanto, hoje em dia, existe uma considerável evidência científica de que a participação da 5-HT é

mínima ou mesmo nula no despoletar de hipertermia aguda, pela relativa ineficácia do uso de antagonistas dos recetores ou inibidores da recaptção no controlo da hipertermia gerada pela MDMA. No entanto, não se pode descurar que a sua libertação induz a libertação de DA, que pela ativação dos recetores D1 conduz então à resposta hipertérmica (Henry *et al.*, 1992; Green *et al.*, 2003; Mills *et al.*, 2004).

Vários estudos revelaram a participação neste processo de uma complexa interação entre o eixo hipotálamo-hipófise-tiróide, o sistema simpático e a atividade de proteínas de desacoplamento. Foi ainda demonstrado, em ratos, uma chamada “toxicidade de agregação”, que se refere ao facto da toxicidade e mortalidade, relacionadas com a resposta hipertérmica, aumentarem em ratos que estavam alojados em grupos, principalmente se em ambiente muito lotado, quando comparados com os ratos alojados sozinhos. Também a temperatura ambiente terá influência nesta resposta, com temperaturas inferiores a 22°C podendo despoletar hipotermia e temperaturas acima dos 28°C podendo condicionar situações hipertérmicas de risco de vida. De igual modo, a atividade motora aumenta a temperatura corporal e esgota o ATP, aumentando a toxicidade no uso de estimulantes do SNC. Ora, dado que grande parte do consumo de MDMA se dá em ambientes lotados e quentes (como as chamadas “raves”), e muitas vezes associado com prolongado esforço físico, também estes mecanismos poderão ajudar a explicar a toxicidade aguda hipertérmica que ocorre em humanos consumidores de MDMA (Freedman *et al.*, 2005; Patel *et al.*, 2005; Capela *et al.*, 2009).

Existem marcadas semelhanças clínicas entre a hipertermia gerada pela MDMA e uma condição designada por hipertermia maligna, doença autossómica dominante. E embora os mecanismos de geração de calor a nível muscular sejam diferentes, existe uma semelhante disrupção da homeostasia do cálcio, o que explica que o dantrolene (um fármaco usado no controlo da hipertermia maligna) possa ter interesse no controlo da hipertermia por MDMA (Grunau *et al.*, 2010).

3) Stress oxidativo

A formação espécies reativas de oxigénio (ROS) e espécies reativas de nitrogénio (RNS) resulta em correspondente stress oxidativo ou nitrosativo, os quais são vias comuns de toxicidade, tanto a nível do SNC, lesando os terminais nervosos, como nos órgãos periféricos. Podem ser produzidos por vários processos, no decorrer do uso de anfetaminas (Alves *et al.*, 2009; Carvalho *et al.*, 2010; Carvalho *et al.*, 2012):

- Desaminação oxidativa, pela MAO, dos neurotransmissores monoamínicos;
- Metabolização de anfetaminas contendo um grupo metilenodioxi (principalmente MDMA, mas também MDA, metilona, butilona, entre outras);
- Produção de ROS na mitocôndria, como produtos inevitáveis da respiração normal, principalmente nos complexos I e III da cadeia respiratória, pelo que compostos que interfiram com estes complexos poderão levar ao aumento da produção de ROS;
- Libertação excessiva de glutamato e sua consequente excitotoxicidade, levando ao aumento do cálcio intracelular, com ativação das enzimas cálcio-dependentes;
- Hiperativação da microglia (células imunes do SNC), com libertação de substâncias neurotóxicas (radicais superóxidos, óxido nítrico, prostaglandinas e citocinas pró-inflamatórias);
- Depleção de sistemas antioxidantes, enzimático-dependentes ou não, como a superóxido dismutase de cobre e zinco, a catalase ou o sistema glutatona, tornando assim as células afetadas menos protegidas contra ROS e RNS;
- A hipertermia provocada por MDMA, apesar de por mecanismos ainda elusivos, leva a um aumento na produção de ROS e RNS, tendo sido demonstrado que a prevenção da hipertermia conduz a uma inibição da formação destes radicais, pelo que muitos fármacos que protegem contra a neurotoxicidade induzida por MDMA, diminuem também a temperatura corporal.

A) NEUROTOXICIDADE

É um dos riscos de vida mais temidos, debatidos e investigados, no que concerne ao uso de anfetaminas. De realçar que muitos dos estudos efetuados em humanos são retrospectivos e conduzidos em indivíduos geralmente muito heterogéneos, quer nas suas próprias características, quer no seu consumo. Além disso, muitos autores defendem que os efeitos neurotóxicos de longa duração descritos por muitos, são, na realidade, mais adaptações cerebrais do que eventos neurotóxicos reais. Apesar de tudo, a grande variedade de casos reportados suporta a ideia de que as anfetaminas são capazes de promover efeitos deletérios no cérebro humano (Carvalho *et al.*, 2012).

Anfetamina

É, hoje em dia, reconhecido que o uso crónico de anfetaminas pode conduzir, em indivíduos normais, ao aparecimento de uma psicose, com semelhanças à forma paranoide da esquizofrenia. Após administração de *d*-anfetamina, revelou-se um aumento no metabolismo cerebral, em áreas corticais e subcorticais (Carvalho *et al.*, 2012). Parâmetros indiretos de funções cerebrais, como verbalização, memória ou atenção espacial, foram medidos, no início, e 75 minutos após a administração oral de 25 mg de *d*-anfetamina, revelando-se uma diminuição da atividade cerebral, em várias regiões, durante o desempenho destas funções cognitivas (Willson *et al.*, 2004).

Metanfetamina

Vários achados de neuroimagem sugerem que a metanfetamina é neurotóxica e que pode conduzir a alterações significativas em diversas estruturas nervosas, na circulação microvascular ou no metabolismo cerebral. Em estudos *post-mortem*, de consumidores crónicos de metanfetamina, foram identificados níveis reduzidos de DA em terminais

nervosos do corpo estriado, menor volume do hipocampo e significativa hipertrofia da matéria branca. Foi, ainda, reportado que a metanfetamina poderia danificar, seletivamente, o lobo temporal medial e o córtex límbico e cingulado. O início do consumo, em idade inferior a 21 anos, estava associado com um menor volume intracraniano. Os consumidores de metanfetamina revelaram, ainda, uma maior perda de volume de matéria cinzenta com a idade, principalmente nos lobos frontal, occipital, temporal e insular, independentemente do padrão de consumo, o que levanta a hipótese de uma aceleração no declínio na função cerebral (Thompson *et al.*, 2004b; Schwartz *et al.*, 2010; Nakama *et al.*, 2011).

MDMA

Pode provocar efeitos adversos, a curto prazo e a longo prazo, principalmente a nível neuronal, com alterações neuroanatômicas e lesão dos recetores de 5-HT. Cria-se, assim, uma depleção dos níveis de serotonina nos terminais nervosos e transportadores, sendo que, a normal função serotoninérgica apenas pode ser recuperada em semanas ou meses, ou pode mesmo tornar-se persistente (Woo & Hanley, 2013; EMCDDA, 2015). O líquido cefalorraquidiano de utilizadores recreativos, revelou níveis diminuídos de ácido 5-hidroxi-indolacético, o principal metabolito da 5-HT. Foram demonstradas múltiplas regiões de diminuição de matéria cinzenta no neocórtex, cerebelo e tronco cerebral. Baixas dosagens de MDMA podem produzir efeitos sustentados na microvasculatura cerebral e maturação da matéria branca e, ainda, possível dano axonal (Carvalho *et al.*, 2012).

Esta neurotoxicidade pode manifestar-se, então, sob a forma de confusão, diminuição da capacidade cognitiva e memória, ansiedade, depressão, paranoia, ranger involuntário dos dentes, convulsões ou perda de consciência (Woo & Hanley, 2013). Podem ainda ocorrer efeitos neurológicos fatais, incluindo hemorragia intracraniana, AVC ou trombose do seio cerebral venoso, resultantes de um estado de hipertensão cerebral a curto-prazo, angeíte cerebral ou desidratação (Green *et al.*, 2003).

B) HEPATOTOXICIDADE

A capacidade das anfetaminas provocarem lesão hepatocelular, é já conhecida desde o início do seu uso terapêutico, existindo, hoje em dia, evidência indiscutível de uma relação causa-efeito entre o consumo de anfetaminas, agudo ou crônico, e a hepatotoxicidade. O seu mecanismo não se encontra, ainda, completamente esclarecido, mas sabe-se que, o polimorfismo genético das enzimas de metabolização (principalmente da CYP2D6), o poli-consumo e as características ambientais que acompanham o consumo ilícito de anfetaminas, aumentam o risco de complicações hepáticas. Admite-se, igualmente, que, o processo de metabolização das anfetaminas é um fator importante no desencadear desta toxicidade, principalmente pela depleção em glutathione, que gera stress oxidativo. A administração de ácido ascórbico ou N-acetilcisteína, respetivamente um precursor e um análogo da glutathione, permitiu prevenir, em hepatócitos de ratos, a depleção de glutathione e consequente morte celular. Esta alteração no *status* da glutathione poderá, muito provavelmente, afetar a suscetibilidade das células, às anfetaminas, quando são expostas, simultaneamente, a outras agressões tóxicas, como, por exemplo, a hipertermia, a qual potencia estes efeitos hepatotóxicos relacionados com o stress oxidativo (Carvalho *et al.*, 2012). A maioria dos estudos realizados neste âmbito incide sobre a MDMA.

MDMA

A sua hepatotoxicidade pode variar desde formas benignas, apenas com elevação das enzimas hepáticas e indistinguíveis das hepatites víricas agudas, até formas severas, com disfunção hepática ou, mesmo, falência hepática fulminante, com necessidade de transplante hepático urgente. Parece existir grande intervariabilidade no período de tempo que decorre entre a administração de MDMA e o início dos sintomas hepáticos, variando desde poucos dias a 2-3 semanas. Também a severidade dos sintomas e das lesões hepáticas não se parece

correlacionar, nem com a duração do uso, nem com a dose (Henry, 1992; Henry *et al.*, 1992; Ellis *et al.*, 1996; Milroy *et al.*, 1996).

Está, então, comprovado que, após exposição à MDMA, o fígado pode apresentar alterações que podem ser dramáticas: distorção da arquitetura normal por necrose e resposta inflamatória circundante, alterações adiposas, dilatações sinusoidais, hepatite colestática ou fibrose hepática acelerada. Estas lesões são muito semelhantes às encontradas em casos de insolação, e estão, muito provavelmente, relacionadas com o estado de hipertermia que se gera no consumo de MDMA. Assim, especulou-se que esta hepatotoxicidade poderia ser resultado de colapso circulatório, dano hipoxêmico e CID. Para os indivíduos que apresentaram hepatotoxicidade não relacionada com hipertermia, continua por esclarecer se esta estaria na dependência de uma reação idiossincrática à MDMA, variabilidade interindividual ou contaminação da própria droga (Henry *et al.*, 1992; Ellis *et al.*, 1996; Milroy *et al.*, 1996; Hall & Henry, 2006).

C) CARDIOTOXICIDADE

A cardiotoxicidade induzida pelas anfetaminas está associada, principalmente, ao aumento da liberação dos neurotransmissores amínicos e de catecolaminas (Milroy *et al.*, 1996). Apesar de o sistema cardiovascular ser essencialmente regulado pelo sistema autónomo, a atuação das catecolaminas nos adrenoreceptores do SNC, consegue facilmente interferir nessa regulação, com destaque para a NA. Assim, é de fácil compreensão que, qualquer substância que interfira com estas vias, como as anfetaminas, terá automaticamente interferência na regulação do sistema cardiovascular. No entanto, também a ação direta, das anfetaminas, nos receptores cardíacos e no tecido mitocondrial, pode conduzir a várias desordens cardiovasculares (Costa *et al.*, 2011). Evidência recente aponta, ainda, para um

mecanismo secundário desta cardiotoxicidade, como sendo a bioativação metabólica ou a hipertermia (Carvalho *et al.*, 2012).

Através de administrações repetidas de anfetaminas, foi demonstrado que existe uma adaptação do sistema simpático com esse uso repetido, conduzindo a uma sensibilização para os seus efeitos e maior intensidade dos mesmos nas administrações subsequentes (Carvalho *et al.*, 2012).

Anfetamina

A toxicidade da anfetamina no sistema cardiovascular, apresenta-se, essencialmente, por hipertensão, taquicardia, arritmias, cardiomiopatia, espasmo coronário, enfarte/necrose do miocárdio ou insuficiência cardíaca. A grande maioria dos relatos sobre os seus efeitos cardiovasculares severos provém do seu uso terapêutico, tendo sido registados casos tanto na PHDA, como no AVC (Costa *et al.*, 2011; Sylvester & Agarwala, 2012).

Metanfetamina

Ambos os enantiômeros demonstraram rápida e elevada captação para o tecido cardíaco, sem diferenças significativas. No entanto, o coração apresenta menor captação total e manutenção da substância do que outros órgãos, o que não seria de esperar, tendo em conta que os eventos cardiovasculares se encontram, frequentemente, entre as complicações e causas de morte no abuso de metanfetamina, mesmo em indivíduos jovens, sem qualquer comorbilidade, nos quais este tipo de eventos é pouco comum. Entre outros, poderemos encontrar: hipertensão, hemorragia, arritmias, hipertrofia ventricular, cardiomiopatia, enfarte do miocárdio ou AVC. Efeitos transitórios, como a rápida subida na pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica e FC, que podem persistir durante horas, podem também estar presentes, mas são menos comuns que os efeitos a longo prazo já descritos. Em mulheres grávidas, consumidoras de metanfetamina, foram reportadas algumas mortes

maternas, atribuídas, principalmente, a hemorragia intracerebral e colapso cardiovascular (Barr *et al.*, 2006; Fowler *et al.*, 2007; Kaye *et al.*, 2007; Volkow *et al.*, 2010).

No que diz respeito à cardiomiopatia, a qual está principalmente associada a indivíduos jovens, esta aparenta ser mais severa e com menor fração de ejeção do ventrículo esquerdo, quando comparada com outras cardiomiopatias não associadas ao consumo de metanfetamina. Assim sendo, indivíduos jovens consumidores de metanfetamina, têm, não só um maior risco para desenvolvimento de cardiomiopatia, como para uma forma mais severa da mesma. Para além disso, algumas observações sugerem que a patologia miocárdica pode ser reversível com cessação precoce do uso de metanfetamina (Yeo *et al.*, 2007; Ito *et al.*, 2009).

Assim, podemos concluir que o uso de metanfetamina, para além de apresentar, por si só, um risco elevado de desenvolvimento de patologia cardíaca, tanto nos consumidores agudos como nos crónicos, aumenta também o risco para patologia cardíaca de outras causas, podendo conduzir, assim, a mortalidade prematura. Para além disso, patologia cardíaca pré-existente, seja qual for a causa, aumenta o risco de um evento cardíaco agudo (Kaye *et al.*, 2007; Carvalho *et al.*, 2012).

MDMA

A MDMA foi descrita como segura pelos consumidores recreativos e psicoterapeutas que apoiavam o seu uso como terapêutico. No entanto, a grande maioria das complicações fatais, associadas à MDMA, foram secundárias a anormalidades cardíacas, distúrbios neurológicos massivos ou falência multi-orgânica. Os seus efeitos tóxicos no sistema cardiovascular são, principalmente, hipertensão, hemorragia, taquicardia, isquémia miocárdica, arritmias e AVC (Hall & Henry, 2006; Costa *et al.*, 2011; Woo & Hanley, 2013).

Uma única administração de MDMA pode produzir um significativo stress oxidativo, que resulta em peroxidação lipídica e disrupção da homeostase do cálcio. Esta última conduz a um aumento do cálcio intracelular, necrose em banda de contração e morte celular, favorecendo também a ocorrência de arritmias (Carvalho *et al.*, 2012).

Os consumidores de “ecstasy” revelaram, então, elevação da atividade simpática em repouso, reflectido nos níveis aumentados de adrenalina, NA e DA, também nos períodos livres de consumo da droga, o que pode sugerir a presença de hiperreatividade noradrenérgica neste período, resultante dos consumos prévios de “ecstasy”. Revelou-se ainda que as administrações “binge” aumentavam a capacidade da MDMA na indução de arritmias e miocardite, sendo o grau de cardiotoxicidade proporcional ao número de doses. As variações na FC estiveram na dependência da temperatura ambiente, com maior elevação numa temperatura mais elevada. O metabolito MDA obteve uma elevação da PA mais marcada do que a MDMA (Stuerenburg *et al.*, 2002; Jaehne *et al.*, 2008).

D) RABDOMIÓLISE

A rabdomiólise, associada ao consumo de anfetaminas, é observada mais frequentemente em consumidores jovens, após exercício muscular intenso em locais com elevada temperatura ambiente e, virtualmente, sem ventilação. Ora estas condições encontram-se reunidas nas chamadas “raves”, locais de escolha para consumo deste tipo de substâncias, entre as camadas mais jovens. A clínica predominante é a de dor muscular violenta, fraqueza muscular e urina acastanhada (Henry, 1992; Green *et al.*, 2003; Ishigami *et al.*, 2003).

Esta rabdomiólise ocorre, assim, em função de vários fatores: exercício físico vigoroso, hipertermia, hipermetabolismo celular, reduzida perfusão muscular, estado de coagulopatia e hipotensão sistémica. Estes, por sua vez, irão condicionar lesão do músculo,

com liberação, para a circulação, de mioglobina, creatina kinase (CK), alanina aminotransferase, ADP, fator ativador do plasminogénio e eletrólitos, como o potássio. A rabdomiólise envolve, muitas vezes, também o miocárdio, e a liberação de potássio neste músculo pode conduzir a arritmias. A liberação de CK e ADP pode conduzir a agregação plaquetar, também induzida, no caso de MDMA, pela liberação de catecolaminas e de hormona antidiurética. A hipertermia e, ainda, o aumento da liberação do fator ativador do plasminogénio, podem causar fibrinólise excessiva. Estes processos conduzem, em última instância, a um estado de DIC, que contribui para a nefrotoxicidade das anfetaminas, por obstrução microvascular, devido aos complexos de fibrina e plaquetas que se formam. A mioglobina, filtrada nos glomérulos renais, se em excesso, pode também conduzir a lesão renal por outros mecanismos, como obstrução tubular e stress oxidativo (Cunningham, 1997; Kendrick *et al.*, 1977; Chadwick *et al.*, 1991; Ishigami *et al.*, 2003).

E) NEFROTOXICIDADE

A nefrotoxicidade induzida por anfetaminas pode manifestar-se sob a forma de mioglobinúria, necrose vascular renal, necrose tubular aguda, nefrite intersticial aguda e insuficiência renal aguda ou crónica. Apesar da evidência indiscutível desta toxicidade, o mecanismo subjacente encontra-se ainda pouco esclarecido. No entanto, acredita-se que podem ter influência vários fatores, despoletados pelas anfetaminas e/ou seus metabolitos: rabdomiólise (como já descrito acima), vasoconstrição renal com isquémia e hipóxia renal, efeito tóxico direto ou hipertermia. No que diz respeito à toxicidade direta, esta não foi ainda provada diretamente para três anfetaminas clássicas, nem para a MDA. No entanto, outros metabolitos da MDMA, como a α -MeDA, demonstraram já potencial nefrotoxicidade, indicando que o metabolismo poderá ser um pré-requisito para os efeitos nefrotóxicos da MDMA (Henry *et al.*, 1992; Cunningham, 1997; Carvalho *et al.*, 2012).

F) FACTORES CONDICIONANTES

O tipo e severidade dos efeitos das anfetaminas, tanto os desejados como os tóxicos, são bastante imprevisíveis, uma vez que são condicionados por uma grande variedade de fatores, como sendo a dose, via de administração, características do consumidor, estados fisiológicos e fisiopatológicos, condições ambientais e co-exposição com outras substâncias (Carvalho *et al.*, 2012).

Dose

Pode variar largamente de formulação para formulação. Determina a intensidade e duração dos efeitos, bem como o potencial aditivo. Com a tolerância, são necessárias doses cada vez maiores para atingir os mesmos efeitos, potenciando também a toxicidade (Kraemer & Maurer, 2002).

Via de administração

Pode condicionar os efeitos adversos das anfetaminas, independentemente de outros fatores. A prevalência de sintomas psicológicos, como depressão, ansiedade, paranoia, alucinações ou violência, está associada principalmente à via IV. A via nasal apresenta elevado potencial de abuso, por ser muito mais aditiva do que a via oral, e tem, igualmente, maior probabilidade de complicações, quando comparada com esta (Lile *et al.*, 2011; EMCDDA, 2015).

Características do consumidor

As características próprias do consumidor, como o sexo, idade, etnia, orientação sexual ou toxicogenética, condicionam a capacidade metabólica do indivíduo, a sua suscetibilidade aos efeitos e a aquisição dos padrões de consumo (Carvalho *et al.*, 2012).

Sexo: indivíduos do sexo feminino aparentam ser mais suscetíveis aos efeitos psicotrópicos e à neurotoxicidade da MDMA, provavelmente devido à sua menor capacidade metabólica. Indivíduos do sexo masculino são mais suscetíveis aos efeitos hipertérmicos e à toxicidade, em geral, das anfetaminas, provavelmente devido à sua maior capacidade metabólica e aos padrões de consumo (Parkinson *et al.*, 2004; Wyeth *et al.*, 2009).

Idade: afeta a expressão das enzimas envolvidas no metabolismo, sendo que os jovens, onde o consumo é mais elevado, apresentam elevada taxa de metabolismo (Parkinson *et al.*, 2004) e reduzida sensibilidade aos efeitos psicotrópicos, o que pode conduzir a um aumento do consumo de substância por episódio (Wiley *et al.*, 2008). No entanto, indivíduos mais velhos, devido à tolerância que desenvolvem ao longo do tempo, acabam por ficar expostos, no geral, a uma maior quantidade de substância por episódio, aumentando o risco subjacente a este consumo (Scholey *et al.*, 2004).

Etnia: afeta a toxicidade das anfetaminas pelas diferenças verificadas a nível genético e nos hábitos de vida (Carvalho *et al.*, 2012).

Orientação sexual: no que diz respeito ao sexo feminino, a dose consumida aparenta ser superior em homossexuais/bissexuais (principalmente a de MDMA ou metanfetamina), enquanto que a frequência é semelhante aos heterossexuais. Em relação ao sexo masculino, a frequência do consumo já é superior entre os homossexuais/bissexuais (Parsons *et al.*, 2006).

Toxicogenética: a suscetibilidade de qualquer indivíduo à ação de um xenobiótico é sempre condicionada, em parte, pela sua genética. Desta forma, os polimorfismos genéticos das proteínas envolvidas na toxicocinética e/ou toxicodinâmica das anfetaminas, podem ajudar a explicar a grande intervariabilidade que, por vezes, se observa no que diz respeito ao seu metabolismo, efeito e consequente toxicidade. Assim, destacam-se os polimorfismos genéticos das enzimas metabólicas, como o CYP2D6 e a COMT, mas também de alguns dos alvos de toxicidade, como o recetor de DA e o transportador de 5-HT, entre muitos outros (Haile *et al.*, 2009).

O CYP2D6 é a principal enzima envolvida no metabolismo das anfetaminas, pelo que indivíduos com alelos deficientes para esta enzima apresentam um maior risco de efeitos tóxicos, por maior acumulação destas substâncias. No entanto, indivíduos com múltiplas cópias da mesma enzima, em vez de mais protegidos, podem estar, também, mais predispostos para toxicidade, principalmente neurotóxica, pela produção, em maior quantidade, de metabolitos com esse efeito (Segura *et al.*, 2005). A COMT possui um polimorfismo que condiciona diferente intensidade da sua atividade, sendo que indivíduos homozigotos para a mutação apresentam reduzida atividade e maior risco de toxicidade. Quanto aos recetores de DA, o seu polimorfismo foi associado com um aumento da vulnerabilidade para abuso de substâncias psicoestimulantes. Indivíduos homozigóticos para a mutação dos alelos que codificam os transportadores de 5-HT, apresentam uma redução na expressão dos mesmos e, conseqüentemente, uma menor recaptção de 5-HT. Estes, são, assim, mais suscetíveis à toxicidade sobre o sistema serotoninérgico e, como tal, apresentam maior risco de disfunções emocionais e cognitivas (Roiser *et al.*, 2005).

Estados fisiológicos e fisiopatológicos

Gravidez: os riscos para a mãe envolvem a potenciação da neurotoxicidade, pelo aumento do metabolismo pelo CYP450 e diminuição da ligação às proteínas plasmáticas. Os riscos para o feto são possíveis complicações relacionadas com a hipertensão e afeção do normal desenvolvimento fetal (Salisbury *et al.*, 2009).

Elevação dos níveis de corticoesterona: podem decorrer do próprio consumo de anfetaminas, ou por prolongado stress ou exposição crónica a níveis suprafisiológicos de corticoesterona, e condicionam um aumento da neurotoxicidade (Johnson *et al.*, 2002).

Doenças inflamatórias e infecciosas: está, hoje em dia, bem estabelecido que estes estados podem afetar a farmacocinética de várias substâncias, pela diminuição da atividade do CYP450 e proteínas transportadoras (Renton, 2005).

Diabetes Mellitus e Obesidade: podem aumentar a toxicidade das anfetaminas por alterarem a expressão das enzimas de metabolização, devido a mudanças hormonais, e por aumentarem o stress oxidativo (Carvalho *et al.*, 2012).

Hipo/Hipertiroidismo: as hormonas tiroideias, que tendem a estar elevadas após o uso de anfetaminas, são termorreguladoras, pelo que, estados de hipertiroidismo potenciarão os efeitos hipertérmicos, e o hipertiroidismo o inverso (Mills *et al.*, 2004).

Doenças cardiorrespiratórias: condicionam menor tolerância à toxicidade das anfetaminas, com maior incidência de consequências fatais (Chadwick *et al.*, 1991).

Falência renal ou hepática: diminuem a clearance e a ligação às proteínas plasmáticas ou aos tecidos, e alteram o volume de distribuição das substâncias, potenciando os seus efeitos adversos, principalmente daquelas que possuem elevado efeito de primeira passagem (Dreisbach & Letora, 2003).

Condições ambientais

As características ambientais do consumo ilícito de anfetaminas, particularmente da MDMA (“raves”), aumentam o risco de complicações, principalmente hepáticas e renais, por representarem um conjunto de fatores que favorecem a sua toxicidade: locais lotados, intenso ruído, intensa atividade física (dançar a noite toda), temperaturas elevadas, hidratação reduzida e consumo concomitante de outras drogas ou álcool. Ultimamente, isto conduz a elevada produção de suor e conseqüentemente a hipertermia, desidratação e hiponatremia (Parrott 2006; Woo & Hanley, 2013).

Ambientes lotados e stressantes potenciam os efeitos agudos e a adição. Elevado volume de ruído potencia a neurotoxicidade e risco de morte súbita por rabdomiólise no miocárdio. Atividade física intensa produz calor, potenciando os efeitos da hipertermia, que, por sua vez, promove a adição e afeta o seu volume de distribuição. A ingestão de líquidos influencia também a toxicidade: se escassa, potencia a hipertermia, e se em excesso, potencia

a hiponatremia e, conseqüente, possível edema cerebral (Cole & Sumnall, 2003; Johnson *et al.*, 2004).

Co-exposição com outras substâncias

Esta co-exposição pode ocorrer, não só por uma exposição inadvertida por contaminantes contidos nas formulações anfetamínicas, mas também pelo poli-consumo simultâneo de outras substâncias: lícitas, ilícitas, fármacos ou componentes presentes na alimentação (Carvalho *et al.*, 2012), tal como será abordado de seguida.

IV.10 - INTERAÇÕES

As interações com as anfetaminas podem ocorrer a nível farmacocinético e/ou farmacodinâmico. Relativamente às interações farmacocinéticas, uma vez que as anfetaminas são sobretudo metabolizadas pelo complexo enzimático CYP450, os seus efeitos podem ser influenciados por outras substâncias que partilhem ou afetem a mesma via metabólica. Inibidores do CYP2D6, por exemplo, reduzem o metabolismo hepático das anfetaminas, podendo prolongar a sua toxicidade. Por outro lado, as anfetaminas podem potenciar os efeitos deletérios de substâncias ou de fármacos com reduzida janela terapêutica que são substratos do CYP450, como antidepressivos tricíclicos (ADT), antipsicóticos, antiarrítmicos, β -bloqueantes ou tramadol. A nível das interações farmacodinâmicas, por serem simpaticomiméticas, podem também interagir com substâncias que partilhem do mesmo mecanismo de ação ou que sejam suas antagonistas (de la Torre *et al.*, 2004; Oesterheld *et al.*, 2004).

i. Contaminantes das formulações anfetamínicas

Pelo facto das anfetaminas ilícitas serem produzidas em laboratórios clandestinos, o seu conteúdo e pureza dependem muito da fonte, pelo que as restantes substâncias que fazem parte da sua composição podem originar efeitos farmacocinéticos e/ou farmacodinâmicos inesperados. Por exemplo, a metanfetamina é frequentemente misturada com outras substâncias, como a cafeína ou o talco, para adicionar efeito de massa, aumentando, assim, a margem de lucro. Grande parte destes contaminantes é considerada inerte, mas, não podemos negligenciar que, até eles podem ter influência nos efeitos da droga, como, por exemplo, o bicarbonato de sódio, que é adicionado com intenção de alcalinizar os fluidos de excreção, retardando assim a eliminação das anfetaminas (Greene *et al.*, 2008; Carvalho *et al.*, 2012).

Esta diminuição no grau de pureza, pelos contaminantes, leva, também, os consumidores a aumentar as quantidades administradas, por forma a obter os efeitos desejados. No entanto, aumentam, também, o risco de efeitos tóxicos, tanto pela anfetamina como pelos seus contaminantes, e, ainda, de uma overdose, se uma formulação com maior grau de pureza é tomada de seguida (Schifano, 2004).

De entre os contaminantes mais comuns das anfetaminas destacam-se: produtos derivados da síntese química, misturas com outras anfetaminas, bicarbonato de sódio, talco, açúcares, quetamina, efedrina, cafeína, LSD, dextrometorfano e outros excipientes inertes (Hahn, 2011; Carvalho *et al.*, 2012).

Produtos resultantes da síntese química: como a MDA, tetraidrofurano ou metanol, podem interagir com a MDMA ou possuir efeitos tóxicos intrínsecos (Shulgin, 1986).

Misturas de anfetaminas: raramente as formulações anfetamínicas apresentam apenas um tipo de anfetamina, sendo frequente, por exemplo, a associação de MDMA com MDA, MDEA, metanfetamina ou outras. Uma vez que estas partilham semelhantes vias metabólicas e mecanismos de ação, o potencial de interação é elevado. Os níveis plasmáticos

aumentam, potenciando-se a ação tóxica de cada uma destas substâncias e potenciando a adição, principalmente na associação de anfetaminas pró-dopaminérgicas. Por exemplo, a associação de MDMA com metanfetamina, provoca efeitos sinérgicos na euforia e desinibição social, e efeitos tóxicos mais intensos do que cada uma destas substâncias separadamente (Dams *et al.*, 2003; Clemens *et al.*, 2007).

Dextrometorfano: é uma substância muito comumente presente nestas formulações, capaz de potenciar os efeitos pro-serotoninérgicos, além de, por competir pelas mesmas vias metabólicas (CYP450), aumentando a incidência e severidade dos efeitos adversos de ambas as substâncias (de la Torre *et al.*, 2004).

Cafeína: a exposição pode ocorrer por contaminação da formulação ou por consumo concomitante de café, chá, refrigerantes ou bebidas energéticas. Aumenta a sua absorção intestinal, estando provado que, pode aumentar a mortalidade após coadministração aguda com anfetamina, MDMA ou MDA. Das interações com a MDMA fazem parte: aumento da liberação de DA, potenciação da neurotoxicidade serotoninérgica, aumento da intensidade e duração da resposta hipertérmica, taquicardia profunda e persistente (não observada se ambas consumidas separadamente) e aumento da perda ponderal. Com a MDA, observa-se indução de estados convulsivos, aumento da intensidade e duração da resposta hipertérmica e diminuição dos níveis cerebrais de 5-HT e seus metabolitos (Camarasa *et al.*, 2006; McNamara *et al.*, 2006).

ii. Poli-consumo de substâncias lícitas

Dentro das substâncias lícitas que são frequentemente consumidas com as anfetaminas destacam-se largamente o etanol e o tabaco. Pode ocorrer interação, ainda, com a cafeína, tendo esta já sido abordada (Carvalho *et al.*, 2012; Woo & Hanley, 2013).

Etanol: as interações farmacodinâmicas podem ser antagonistas, pela sua ação pro-GABAérgica e pode, por isso, ser usado para diminuir os seus efeitos adversos, ou sinérgicas e aditivas, pela sua ação pro-dopaminérgica e pro-serotoninérgica, potenciando a sua toxicidade. No entanto, identificam-se, como as mais importantes alterações, os efeitos na termorregulação, com diminuição da hipertermia, efeitos psicomotores, com hiperlocomoção, e efeitos imunológicos, com um défice transitório da homeostasia imunológica. Pode provocar, ainda, dissociação entre a sedação subjetiva e objetiva, fazendo com que os consumidores se sintam eufóricos, menos sedados do que o real, e com a sensação de uma melhor capacidade de performance, quando, na realidade, esta continua afetada. Além disso, o etanol demonstrou aumentar o risco (cerca de 2,5 vezes) do aparecimento de psicopatologia induzida por MDMA. As possíveis interações farmacocinéticas, que são ainda controversas, podendo aumentar ou diminuir o metabolismo das anfetaminas, estarão na dependência dos efeitos do etanol nas várias isoenzimas do complexo CYP450. Outro aspeto importante, no consumo concomitante de etanol com anfetaminas, é o aumento da disseminação das doenças sexualmente transmissíveis, por um aumento dos comportamentos sexuais de risco (Hernández-López *et al.*, 2002; Hamida *et al.*, 2008).

Tabaco: alguns dos seus constituintes, como a nicotina ou os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, são potentes indutores do CYP450, e, a ativação dos recetores de nicotina pelo tabaco, leva à libertação de DA, NA e 5-HT (Benowitz, 2008; Woo & Hanley, 2013).

iii. Poli-consumo de substâncias ilícitas

A intensidade e o padrão de consumo de anfetaminas influenciam a suscetibilidade dos indivíduos para este poli-consumo, o qual pode advir da tolerância desenvolvida às anfetaminas após um consumo regular, ou como forma de diminuir os sintomas de abstinência. Estas associações aumentam os riscos relacionados com a sobre-estimulação simpaticomimética (desidratação, hipertermia ou problemas cardiovasculares) e o risco de neurotoxicidade. Deste poli-consumo destacam-se outras substâncias psicoativas, como: canabinóides, cocaína, outras anfetaminas, quetamina e efedrina, LSD, ácido γ -hidroxibutírico, psilocibina e psilocina. A heroína parece aumentar a toxicidade, mas o mecanismo permanece ainda por esclarecer (Milroy *et al.*, 1996; Scholey *et al.*, 2004).

Canabinóides: a maioria dos consumidores de anfetaminas consome também canabinóides, usando as suas propriedades relaxantes para reduzir a anedonia e depressão que, tipicamente, surgem alguns dias após a toma de anfetaminas. O tetrahydrocannabinol, principal substância psicoativa dos canabinóides, por partilhar de um mecanismo de modulação da libertação da DA comum à MDMA, é capaz de interagir com esta. Desta interação podem resultar efeitos deletérios, como, a potenciação das alterações neurobiológicas (endócrinas, psicológicas, cognitivas, afeção do sono, disfunção sexual, imunodepressão, stress oxidativo), que se podem tornar cumulativas a longo prazo. Contudo, esta interação pode também produzir efeitos benéficos, como, a prevenção da hipertermia aguda e diminuição da depleção de 5-HT, protegendo, assim, parcialmente, contra a neurotoxicidade da MDMA. Partilham, ainda, da metabolização pelo CYP450, mas esta interação farmacocinética está ainda por esclarecer (Morley *et al.*, 2004; Parrot, 2006; Woo & Hanley, 2013).

Cocaína: consumida concomitantemente para potenciar os efeitos psicoestimulantes, aumenta as concentrações sinápticas de DA, NA e 5-HT e induz, igualmente, hipertermia. Para além disso, é inibidora do CYP2D6, reduzindo o metabolismo das anfetaminas e

aumentando a sua concentração. No entanto, desta forma aumenta, também, a neurotoxicidade. Por outro lado, também as anfetaminas modulam os efeitos da cocaína, aumentando a atividade locomotora e efeitos aditivos desta (Daza-Losada *et al.*, 2008).

Outras anfetaminas: para além da óbvia interação farmacocinética, pela comum via metabólica, provocam efeitos tóxicos sinérgicos e mais prolongados, provavelmente por aumento do stress oxidativo. A associação de metanfetamina com MDMA, parece ser particularmente perigosa, no entanto, a MDMA parece reduzir os efeitos de reforço positivo da metanfetamina. A pré-exposição a MDA, inibe a metabolização da MDMA, aumentando a sua concentração a nível cerebral (Clemens *et al.*, 2007; Carvalho *et al.*, 2012).

Quetamina e Efedrina: efeitos pro-dopaminérgicos e termogénicos, aumentando o potencial aditivo das anfetaminas. A nível farmacocinético a interação ocorre por partilharem a mesma via metabólica, mas, também, por reduzirem a sua absorção intestinal. Relativamente à toxicidade, a quetamina aumenta o risco de sobrestimulação cardíaca e pode levar a amnesia, a qual pode conduzir a um maior consumo por episódio (Soni *et al.*, 2004; Kuwayama *et al.*, 2007).

LSD: o consumo da associação de anfetaminas com o LSD encontra-se em crescendo, resultando numa sinergia pro-serotoninérgica, com os riscos inerentes a esta toxicidade (Schechter, 1998). Descobriu-se, recentemente, que o CYP2D6 possui também um importante papel no metabolismo do LSD, embora ainda não tenha sido descrita nenhuma interação a nível farmacocinético (Carvalho *et al.*, 2012).

Ácido γ -hidroxibutírico (ou GHB): atenua os efeitos disfóricos e provoca uma neuroadaptação duradoura do sistema de ocitocina no cérebro, que pode estar relacionada com o défice na interação social, verificado, a longo prazo, em ambas as drogas. No entanto, conduziu também à diminuição da hipertermia e hiperreatividade (Uys & Niesink, 2005).

Psilocibina e Psilocina (“cogumelos alucinogénios”): possuem efeitos pro-serotoninérgicos e pro-dopaminérgicos (Carvalho *et al.*, 2012).

iv. Fármacos

As interações com fármacos podem ocorrer por consumo intencional, para modulação dos efeitos das anfetaminas, ou por consumo integrado em regimes terapêuticos.

Alguns fármacos são usados intencionalmente após o consumo de anfetaminas, com o objetivo de modular os seus efeitos desagradáveis. De entre os fármacos mais usados, encontram-se, as benzodiazepinas (BZD), o sildenafil e os antidepressivos (Copeland *et al.*, 2006). As BZD, que são antagonistas indiretos das anfetaminas, o sildenafil e anti-histamínicos são usados na tentativa de diminuir os efeitos adversos destas. No que diz respeito a regimes terapêuticos, as interações medicamentosas mais prevalentes aparentam ser na sua combinação com antidepressivos e anti-retrovirais (Carvalho *et al.*, 2012).

Antidepressivos: conduzem, tal como as anfetaminas, a um aumento da concentração dos neurotransmissores na fenda sináptica e, alguns, são ainda inibidores do CYP450, inibindo o seu metabolismo, como é o caso de alguns inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS), como a fluoxetina e a paroxetina. São usados, pelos consumidores de anfetaminas, para aumentar a intensidade e duração dos seus efeitos, prevenir eventual neurotoxicidade, facilitar o sono e evitar os efeitos negativos da abstinência. Algumas anfetaminas, por serem elas próprias inibidoras da MAO, não necessitam da associação de um antidepressivo para obter este efeito. Os antidepressivos mais frequentemente usados são os ISRS (citalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina), inibidores da monoamina oxidase (IMAO) (moclobemide) e inibidores da recaptção da NA (desipramine). No que respeita à toxicidade, embora alguns antidepressivos possam bloquear os efeitos cardiovasculares, podem, também, aumentar o risco de inauguração de um síndrome serotoninérgico. Contrariamente aos inibidores da MAO-A, os inibidores seletivos da MAO-B (selegilina) parecem conferir proteção contra a neurotoxicidade, pela diminuição da depleção de 5-HT no cérebro e diminuição do stress oxidativo resultante (Liechti *et al.*, 2000; Copeland *et al.*, 2006; Alves *et al.*, 2009; Tancer & Johanson, 2007).

Antiretrovirais (como o ritonavir): são, quase todos, substratos e potentes inibidores do sistema CYP450, tendo sido comumente associados a casos fatais por interação com anfetaminas (Antoniou & Tseng, 2002).

Antipsicóticos: os antagonistas dos recetores D₂, como o haloperidol e a olanzapina, reduzem a euforia induzida pelas anfetaminas, baixam o limiar convulsionante, induzem hipotensão e disritmias e afetam a dissipação do calor, o que aumenta a toxicidade das anfetaminas. No entanto, os antipsicóticos típicos, como a clorpromazina, ou os antagonistas de 5-HT_{2a}, parecem ser eficazes no tratamento da toxicidade serotoninérgica (Liechti *et al.*, 2000; Whelan *et al.*, 2004).

Simpaticomiméticos: como a fluoxetina, venlafaxina, ADT, IMAO, clomipramina, lítio ou tramadol, podem aumentar o risco do aparecimento e a severidade dos efeitos pro-serotoninérgicos, dopaminérgicos e adrenérgicos das anfetaminas. No entanto, a fluoxetina parece ter benefícios em relação aos efeitos indesejáveis de longo termo. Para além deste efeito farmacodinâmico, os ADT aumentam ainda os níveis das anfetaminas por diminuição da metabolização pelo CYP450 (Thompson *et al.*, 2004a).

β-bloqueantes: o bloqueio dos recetores β₂, que medeiam a vasodilatação no músculo esquelético, pode produzir, por oposição, estimulação dos recetores α e provocar, assim, uma hipertensão não controlável (Hall & Henry, 2006).

Naltrexona: usada, hoje em dia, no tratamento da dependência do álcool, é capaz de atenuar os efeitos subjetivos da anfetamina, reduzindo o “craving” e a probabilidade de recaída no seu consumo (Jayaram-Lindstrom *et al.*, 2008).

Miorrelaxantes e Anestésicos: podem provocar hipertermia maligna em indivíduos predispostos (Klein & Kramer, 2004).

v. Alimentação

Algumas substâncias presentes na alimentação, como flavonoides ou xantonas, podem ter ações inibitórias da MAO. Para além disso, os flavonoides são, ainda, capazes de induzir as enzimas de metabolização das anfetaminas, incluindo, mas não somente, as do sistema CYP450. Os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, presentes, no tabaco como já vimos, mas também, em alguns alimentos, induzem o sistema CYP450, aumentando a toxicidade das anfetaminas que são bioativadas por esta via (Felton & Malfatti, 2006). Alguns suplementos de *Ephedra*, utilizados para perder peso, por possuírem efeitos simpaticomiméticos, podem potenciar as anfetaminas e conduzir a complicações letais (Chen *et al.*, 2004).

Existem ainda fatores nutricionais que afetam a expressão do CYP e como tal, podem interferir com as anfetaminas: variações na ingestão de macronutrientes (hidratos de carbono, proteínas, lípidos), nos níveis de micronutrientes (vitaminas, iões metálicos), aceleração ou redução da ingestão calórica e quantidade de “não-nutrientes” presentes na dieta (dioxinas, pesticidas, poluentes, produtos do processamento alimentar, aditivos alimentares, etc.) (Ioannides, 1999).

Para além destes casos, alguns suplementos nutricionais são usados intencionalmente para modular os efeitos das anfetaminas, como acontece, principalmente, com o 5-hidroxitriptofano, usado para atenuar os seus efeitos adversos (Copeland *et al.*, 2006).

IV.11 - O PAPEL DO MÉDICO

A) INTOXICAÇÃO

Intoxicações por anfetaminas continuam a ser causas comuns de recorrência ao serviço de urgência (SU) e de internamentos em hospitais, embora sejam raras as fatalidades que lhes são diretamente atribuídas (EMCDDA, 2015). Apesar da noção generalizada que os novos derivados, “legal highs”, são relativamente seguros, uma vez que são vendidos legalmente em muitos países, também o número de intoxicações por estes tem aumentado, e com um padrão de apresentação semelhante ao das anfetaminas clássicas (muito pelo sua similaridade na estrutura, toxicocinética e mecanismo de ação) (Carvalho *et al.*, 2012).

Uma vez que, o aumento do consumo de substância ilícitas entre os adolescentes tem vindo a aumentar nos últimos 20 anos, os provedores de cuidados pediátricos, mais do que os restantes, são desafiados a compreender as tendências do uso das várias substâncias, quais as mais prevalentes na sua área, os sintomas de apresentação e como tratar estas intoxicações agudas, por forma a uma rápida identificação e atuação, que pode salvar vidas, tendo em conta que testes de diagnóstico clínicos úteis não se encontram ainda disponíveis para muitas dessas substâncias (Woo & Hanley, 2013).

A abordagem imediata da intoxicação deve ter como prioridades o ABC (via aérea, respiração e circulação). Uma agitação significativa, hipertermia, compromisso cardiovascular, respiratório ou neurológico obriga a uma triagem para a área de reanimação e imediata abordagem e tratamento. Indivíduos com alteração do estado de consciência requerem avaliação da glicémia, para exclusão de hipoglicémia como causa. A paragem cardíaca deve ser abordada com os protocolos do suporte avançado de vida, assim como uma potencial hipercaliémia, causada pelo dano muscular e acidose, deve ser tida em conta aquando das manobras de reanimação (Greene *et al.*, 2008).

Após a abordagem inicial, não se pode descurar uma cuidada e completa história clínica. Esta deve abordar o tipo de anfetamina consumida, a via, quantidade, tempo e local de exposição, outras substâncias consumidas, quantidade de líquidos ingerida, medicação habitual (principalmente inibidores do CYP2D6) e outras co-morbilidades. Queixas de precordialgias, palpitações, tonturas, cefaleias, alterações neurológicas focais ou alterações visuais sugerem toxicidade significativa e devem ser abordadas rapidamente. Indivíduos jovens que se apresentem, no SU, com ansiedade, psicose, agitação, convulsões, taquicardias supraventriculares, AVC, hipertensão, edema pulmonar não cardiogénico, hipertensão pulmonar, vasculites ou cardiomiopatias, devem ser interrogados acerca do uso de anfetaminas (Greene *et al.*, 2008).

Ao exame físico, encontrar-se-ão tipicamente os sinais, já descritos, de uma sobrestimulação simpaticomimética, embora alguns doentes possam apresentar um exame físico normal. A toxicidade das anfetaminas pode manifestar-se em vários órgãos, mas sinais de uma toxicidade significativa e ameaçadora de vida devem ser pesquisados, como distúrbios cardiovasculares, autonómicos e metabólicos. De realçar a possibilidade de rotura de pacotes de anfetaminas no trato gastrointestinal (possível forma de tráfico destas substâncias), que deve ser suspeitada se toxicidade clínica prolongada, e pode ser avaliada por examinação digital das cavidades oral e rectal (Greene *et al.*, 2008).

Os exames complementares de diagnóstico (ECD) devem incluir: glicémia (hipoglicémia como causa de alteração do estado de consciência); eletrólitos e função renal (hiponatrémia e hipercalemiemia); função hepática (hepatite); CK (rabdomiólise); provas de coagulação (CID); gasometria arterial (acidose metabólica secundária a convulsões ou desidratação, ou alcalose respiratória secundária à estimulação direta pelas anfetaminas ou à ansiedade); enzimas cardíacas e electrocardiograma seriados e, eventualmente, angiografia coronária (síndrome coronário agudo, disritmias); radiografia do tórax (alterações cardiopulmonares); radiografia abdominal (suspeita de ingestão de pacotes contendo

anfetaminas); tomografia computadorizada craniana (AVC); ecocardiograma (para detetar cardiomiopatias). A detecção na urina tem baixa sensibilidade, pode ter falsos positivos, e se positiva não afirma necessariamente que as alterações se devem ao uso de anfetaminas, pelo que esta não deve ser integrada nos ECD de rotina. Além disso, algumas anfetaminas, como a MDMA, não são prontamente detetadas na urina (Greene *et al.*, 2008). No entanto, a análise e restante toxicologia da urina de ver pedida eventualmente, para descartar poli-consumo (Woo & Hanley, 2013)

As concentrações séricas das anfetaminas não estão disponíveis em tempo útil para afetar a abordagem terapêutica destas situações, pelo que também não estão indicadas nos ECD de rotina. No entanto, estas têm relevância e estão indicadas em circunstâncias médico-legais, incluindo abuso infantil. Assim sendo, a intoxicação por anfetaminas, ou outros estimulantes, é inicialmente um diagnóstico clínico. A abordagem inicial das intoxicações por anfetaminas, piperazinas ou cocaína não difere entre si, pelo que esta identificação bioquímica é raramente necessária numa primeira intervenção no SU (Greene *et al.*, 2008).

Uma vez que qualquer situação que produza estimulação simpaticomimética pode mimetizar a apresentação da intoxicação por anfetaminas, o seu diagnóstico diferencial é longo e inclui: intoxicação por outras substâncias, nomeadamente cocaína, anticolinérgicos, ADT, teofilina, ISRS/síndrome serotoninérgico, IMAO, cafeína, salicilatos ou LSD; ou outras condições clínicas, como crise tiroideia, delirium, sépsis, feocromocitoma, insolação, meningite/encefalite, epilepsia do lobo temporal ou hemorragia intracraniana (Greene *et al.*, 2008).

Quando detetada uma situação de intoxicação, uma rápida correção da hipóxia, hipotensão, hipertermia, alterações eletrolíticas e hipertensão intracraniana ajuda a reduzir a morbidade e mortalidade associada a estes casos. Para este efeito pode ser efetuada uma descontaminação com carvão ativado, para tentar diminuir a absorção gastrointestinal das anfetaminas. No entanto, este parece ter uso limitado, uma vez que muitos dos indivíduos

não se apresentam no SU durante o seu tempo útil de ação (cerca de uma hora após o consumo) e pelo risco que pode advir de uma posterior aspiração, se episódio convulsionante ou de vômito. Uma estimulação da eliminação na urina, através da sua acidificação (tendo em conta que as anfetaminas são bases fracas), iria em teoria diminuir a sua toxicidade. No entanto, esta não é recomendada, pois pode potenciar os efeitos adversos de uma rabdomiólise, aumentando a precipitação a mioglobina nessa urina acídica, ou de uma acidose metabólica. Para além disso, a hemoperfusão, hemodiálise ou hemofiltração são ineficazes (Greene *et al.*, 2008).

A agitação deve ser tratada agressivamente, para evitar complicações simpaticomiméticas. Contenção física pode ser necessária, inicialmente, para a administração de sedativos, preferencialmente por via IV, mas se este acesso for difícil, administrar por via intra-muscular. Os agentes de primeira linha nestas situações, e que controlam também as convulsões e os espasmos musculares, são as BZD (eg. diazepam, midazolam), por serem antagonistas indiretos da ação simpaticomimética das anfetaminas, ao facilitarem a inibição do SNC mediada por GABA. Como segunda linha, podem ser utilizados anti-psicóticos (eg. droperidol), mas com precaução, pois existe ainda pouca evidência que os apoie (Greene *et al.*, 2008; Carvalho *et al.*, 2012).

A hipertensão deve ser controlada com BZD, em primeira linha, podendo ser auxiliadas por antagonistas dos recetores alfa-adrenérgicos, trinitrato de glicerina ou nitroprussiato. Os beta-bloqueadores estão contraindicados, pois podem conduzir, através da mediação da vasodilatação músculo-esquelética, a estimulação não contraposta dos recetores alfa e produzir hipertensão descontrolada (Greene *et al.*, 2008).

É improvável que o quadro hipertérmico possa ser revertido por um único agente farmacêutico, pelo que um arrefecimento cuidadoso do corpo, recorrendo a banhos frios e compressas de gelo, continua a ser a abordagem clínica mais apropriada. O dantrolene (um

fármaco usado no controlo da hipertermia maligna) pode ter interesse no controlo da hipertermia (Grunau *et al.*, 2010; Carvalho *et al.*, 2012).

No manuseamento destes doentes, não esquecer oxigenioterapia (ou intubação se necessário), fluidoterapia IV, avaliações neurológicas seriadas e a constante monitorização de vários parâmetros: função cardíaca, episódios convulsionantes, temperatura, natremia, débito urinário, glucose, eletrólitos, função hepática e renal. Em doentes do sexo feminino, excluir gravidez (Woo & Hanley, 2013).

A alta dos doentes do serviço de urgência, só deve ocorrer após normalização dos parâmetros fisiológicos e mentais. Todos os doentes devem receber educação para os perigos do uso de anfetaminas (Greene *et al.*, 2008).

B) EFEITOS NA CONDUÇÃO

Segundo o Artigo 81.º do Código da Estrada Português, é “proibido conduzir sobre a influência de álcool ou de substâncias psicotrópicas”, considerando-se “sob influência de substâncias psicotrópicas o condutor que, após exame realizado nos termos do presente Código e legislação complementar, seja como tal considerado em relatório médico ou pericial”. Este Código regulamenta ainda o carácter contraordenacional do desrespeito do Artigo 81.º e a determinação da presença destas substâncias no organismo (PGDL, 2013a).

Existe uma dificuldade transversal em determinar a influência de substâncias na capacidade de conduzir, tendo em conta a complexidade de tarefas envolvidas neste processo, as falhas existentes na determinação da presença destas substâncias e os vieses na obtenção de dados. Para tentar combater esta dificuldade foi criado o projeto europeu DRUID (*Driving Under the Influence of Drugs, Alcohol and Medicine*). Este apresentou uma menor prevalência de substâncias na condução no Leste da Europa e fortemente maior no Sul, quando comparado com o Norte. A substância mais frequentemente encontrada foi o

etanol, seguido das substâncias ilícitas, com prioridade para os canabinóides e cocaína e, em terceiro lugar, as anfetaminas (0,08%). Verificou-se, ainda, uma semelhante prevalência na associação de várias drogas ilícitas/medicamentos ou na associação destas com etanol. Em Portugal, a prevalência de um teste positivo para a presença global de substâncias na condução foi superior à média europeia, ao contrário do que se verificou para a prevalência das anfetaminas, que foi inferior, sendo praticamente nula (EMCDDA, 2012).

Alguns dos efeitos provocados pelas anfetaminas poderão melhorar a capacidade de condução, nomeadamente o aumento do estado de alerta, da perceção, da consciência e da motivação, que são, então, os efeitos desejados pelos consumidores, e os quais se apresentam numa fase inicial. No entanto, existem também efeitos agudos indesejados, como as cefaleias, alterações da concentração e coordenação, confusão e tendência para condução agressiva e arriscada, por sobrestimação das capacidades. Para além disso, não podemos descurar os efeitos que surgem após a fase inicial de estimulação, com humor depressivo, falta de atenção, sonolência, fadiga e exaustão, os quais podem, então, ter um efeito prejudicial na capacidade de condução. Assim, diferentes estudos sugerem que as anfetaminas poderão melhorar alguns aspetos da condução, comprometendo outros. Inclusive, apesar de não os conseguirem anular por completo, poderão contrariar alguns dos efeitos negativos do etanol na condução, ou prejudica-la, uma vez que, o aumento do estado de alerta, por elas induzido, pode mascarar a diminuição real das capacidades. Observações por entidades policiais ou médicas não são sensíveis para a deteção da sua presença e, para além disso, não será viável definir-se uma relação entre a concentração de anfetaminas no sangue e os seus efeitos na condução, uma vez que a mesma concentração pode originar, tanto efeitos estimulantes como sedativos, ou mesmo ambos, dependendo do tempo que passou a partir da administração. Para além disso, as diferenças interindividuais e a existência ou não de tolerância, condicionam diferentes respostas a uma dose idêntica (Musshoff & Madea, 2012; Veldstra *et al.*, 2012).

C) TOLERÂNCIA, DEPENDÊNCIA E ADIÇÃO

As anfetaminas induzem rapidamente tolerância, pelo que períodos de longo consumo requerem um aumento da dose para atingir os mesmos efeitos, sendo que, com este, se acompanha a potenciação dos efeitos adversos (Carvalho *et al.*, 2012; Woo & Hanley, 2013).

Os agentes estimulantes acarretam sempre algum potencial de abuso, determinado, em parte, pelo nível basal de DA. Pessoas com um número mais elevado de recetores D₂, tendem a perceber os estimulantes como aversivos em vez de prazerosos. No entanto uma experiência prazerosa pode conduzir a um uso excessivo das anfetaminas (Heal *et al.*, 2013). Segundo Katzung, no que diz respeito às drogas mais comuns, as anfetaminas têm um dos riscos mais elevados de causar dependência, tal como a cocaína, tendo um modo de ação semelhante a esta, mas uma maior duração de efeito (Katzung *et al.*, 2012).

No caso da anfetamina e metanfetamina, a dependência, demonstrada pela tolerância aumentada, resulta em défices de memória, tomada de decisões e raciocínio verbal. Alguns dos sintomas assemelham-se a esquizofrenia paranoide, e podem permanecer para além do período de consumo, embora, habitualmente, acabem por resolver (EMCDDA, 2015). Indivíduos que usaram MDMA por mais do que uma vez, descrevem que a sua primeira experiência foi a mais intensa, sendo que as subsequentes, embora não propriamente mais fracas, produziram efeitos já conhecidos e expectáveis (Green *et al.*, 2003).

No que diz respeito às anfetaminas prescritas medicamente, na realidade parece existir pouco potencial de abuso da anfetamina nos casos de PHDA, sendo até frequente o abandono da medicação por parte destes doentes, apesar de terem claros benefícios na performance escolar. A anfetamina pode até ser prescrita em doentes com história de abuso, desde que controlos sejam programados e efetuados (Heal *et al.*, 2013).

D) CESSAÇÃO DO CONSUMO

Vários resultados em animais experimentais revelaram que a cessação do consumo crônico de substâncias psicoestimulantes induz sintomas também observados na Depressão Major: anedonia, fadiga, hiperalgia, alterações no padrão de alimentação (com preferência por hidratos de carbono) e no padrão do sono (com aumento do tempo de sono e densidade do sono REM), retardação psicomotora e cognitiva, défices de memória e, ainda, aumento dos níveis de ansiedade. Para além disso, também várias alterações neuroquímicas e endocrinológicas, entre outras, foram observadas, assemelhando-se às já descritas em doentes deprimidos: alterações nos sistemas da norepinefrina e 5-HT e, ainda, no sistema mesolímbico dopaminérgico, o qual já foi demonstrado como uma importante via para o aparecimento da depressão nos humanos. Uma disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, presente na depressão, foi também observada na cessação de anfetaminas, com elevação da corticoesterona e ACTH. Os défices locomotores e a anedonia observados nestes casos, são passíveis de serem atenuados com antidepressivos, o que reforça a ligação existente com a patologia depressiva (Filip *et al.*, 2013).

Após a cessação do consumo de anfetamina ou metanfetamina, pode também surgir paranoia, psicose, comportamento suicidário, raiva, agressividade ou violência (Tyner & Fremouw, 2008).

E) OUTROS PROBLEMAS ASSOCIADOS

A atividade criminal ocorre inevitavelmente no mercado obscuro das drogas. A anfetamina e metanfetamina estão associadas com comportamento violento e criminal, no entanto, a natureza desta relação está ainda pobremente conhecida. De igual modo, podem estar também associadas a atividade sexual de risco (Greene *et al.*, 2008; Tyner & Fremouw, 2008).

Vários dados clínicos indicam que a depressão é uma frequente comorbilidade tanto na adição de psicoestimulantes, de entre os quais as anfetaminas, como aquando da sua cessação após um consumo crónico. A incidência de Depressão Major é de cerca de 32% em doentes dependentes de psicoestimulantes, em contraste com apenas 7% na população em geral. Se ocorre depressão seguida do abuso de psicoestimulantes, este pode refletir uma tentativa de automedicar essa depressão. No entanto, se este abuso de substâncias ocorre primeiro e é seguido depois de depressão, esta pode ser devido a alterações neurobiológicas provocadas por esse consumo e que aumentam o risco de desenvolver depressão (Filip *et al.*, 2013).

V – CONCLUSÃO

As anfetaminas representam uma das classes de psicotrópicos mais utilizadas a nível mundial, sendo, em Portugal, a droga preferida pela população com idade superior a 16 anos, a seguir aos canabinóides. São principalmente procuradas pelo seu efeito estimulante, eufórico, anorexigénio, alucinogénio ou empatogénico, uma vez que conduzem a uma estimulação adrenérgica central e periférica. Tratam-se, maioritariamente, de compostos sintéticos, que, inicialmente, foram produzidos com objetivos terapêuticos, mas que, devido ao seu elevado potencial de abuso, se tornaram, ao longo dos anos, substâncias ilícitas.

Atualmente, é ainda difícil quantificar a manufatura global dos ATS, e há que permanecer alerta para possíveis deslocações geográficas da sua produção ilícita, que parecem estar a ter lugar atualmente. Um acontecimento importante ao longo da história do consumo de anfetaminas, foi o aparecimento do fenómeno das “raves” nos anos 90, que trouxe consigo um aumento do consumo, principalmente da MDMA, e cujas condições ambientais favorecem, igualmente, a sua toxicidade, tendo resultado num maior número de relatos da mesma. Mais recentemente, têm surgido as chamadas “designer drugs”, com efeitos desejáveis semelhantes aos das drogas ilícitas, mas que, por possuírem alguma característica distinta das substâncias ilícitas já regulamentadas, conseguem contornar muitas das suas imposições legais, sendo comercializadas de forma legal em muitos países. Pouco se sabe ainda acerca destes compostos, mas extrapolações podem ser feitas, pela sua semelhança na estrutura, toxicocinética e mecanismo de ação com as anfetaminas clássicas, e, apesar da noção generalizada de que serão relativamente seguros, por serem comercializados livremente, também o número de intoxicações por estes compostos tem aumentado, e com um padrão de semelhante ao das anfetaminas clássicas. Medidas foram já sendo tomadas ao longo dos anos, na tentativa de controlar esta constante proliferação de novas substâncias, nomeadamente incidindo no controlo dos precursores. No entanto, apesar

destas medidas conduzirem a uma redução nas taxas de produção e tráfico, conduziram, igualmente, ao surgimento de contra-estratégias dos fabricantes clandestinos, que, embora reflitam que estas medidas têm impacto, criam também novos desafios para as unidades de controlo internacional.

Hoje em dia, o uso terapêutico dos derivados anfetamínicos encontra-se praticamente limitado à PHDA e narcolepsia, mas com novos alvos promissores, que se poderão generalizar, tais como a obesidade, depressão major e recuperação pós-AVC. Por existir uma ligação clara entre a sua estrutura e a toxicologia, assim como os seus efeitos, desejados ou adversos, e potencial de abuso, o grande desafio no uso clínico destas substâncias continua a ser a sua relação risco/benefício, que deve ser sempre individualizada e muito bem ponderada para cada doente. O uso indevido de ATS prescritos medicamente é outro dos pontos que se encontra ainda por clarificar, uma vez que é um fenómeno descrito ainda por poucos países, e que carece de investigação aprofundada, sendo apontado como um dos maiores riscos e preocupações no seu uso terapêutico. No entanto, os defensores destas substâncias como agentes terapêuticos, advogam, cada vez mais, que os benefícios superam os riscos, deixando em aberto a ampliação do seu uso clínico a outras patologias, no futuro.

Relativamente à sua toxicidade, que muito tem sido estudada, é hoje em dia reconhecido que estas substâncias têm a capacidade de provocar danos em vários sistemas do organismo. No entanto, não nos podemos esquecer que se trata, então, apenas de uma capacidade, que por princípio será inerente a qualquer substância exterior ao organismo humano, e não de uma relação causal que irá, inevitavelmente, manifestar-se. De igual modo, os efeitos causados pelo consumo de anfetaminas, podem ser afetados, como vimos, por uma grande complexidade de fatores, o que dificulta a atribuição dos efeitos observados, apenas e somente, a estas substâncias. De todas as interações já descritas, destacam-se, como de particular preocupação, as resultantes da combinação de anfetaminas com outras drogas, uma vez que o poli-consumo de substâncias, nomeadamente com outras substâncias ilícitas,

é a forma de consumo mais usual das anfetaminas, e que podem conduzir a desfechos catastróficos. Este poli-consumo, continua a representar uma grande preocupação, tanto numa perspetiva de saúde pública como de controlo de drogas. Assim, é crucial a compreensão da influência de todos estes fatores na toxicidade das anfetaminas, por forma ao estabelecimento de medidas preventivas deste risco, nos seus consumidores, e auxiliar as decisões clínicas no seu uso como agente terapêutico.

Uma vez que as intoxicações por estas substâncias, continuam a ser quadros relativamente comuns, os profissionais de saúde e, particularmente os de idade pediátrica, pelo seu maior consumo por entre as camadas mais jovens da população, devem estar familiarizados com estas substâncias, para poderem facilmente reconhecer a situação e atuar de imediato, minimizando a morbidade e mortalidade. Uma vez que ECD confirmatórios do uso destas substâncias, em tempo útil, não se encontram ainda disponíveis, a suspeição face a um determinado quadro clínico será um dos fatores mais importantes para motivar a intervenção médica. Pelas suas propriedades toxicocinéticas, as anfetaminas conseguem facilmente atravessar barreiras, atingindo concentrações na saliva ou suor, pelo que poderão ser candidatas à sua deteção em matrizes biológicas menos usuais.

Assim, muitas questões encontram-se ainda sem resposta, como por exemplo, se as alterações observadas serão na realidade efeitos tóxicos, que se podem tornar permanentes, ou meras mudanças adaptativas, que poderão ser transitórias; conseguiremos algum dia controlar o problema do poli-consumo para uma confirmação definitiva da responsabilidade das anfetaminas nos casos de toxicidade observados; qual a verdadeira interferência no desenvolvimento e crescimento de crianças e adolescentes expostos a estes compostos; deverão os resultados benéficos, já descritos, do seu uso terapêutico atuar como trampolim para uma maior generalização do seu uso clínico, possibilitando a resolução de casos que aparentam de outra forma não ter solução, ou deverão estes ser ignorados e suplantados face aos efeitos deletérios também descritos e risco de criação de dependência e adição?

VI – BIBLIOGRAFIA

Alves E, Summavielle T, Alves CJ, Custódio JBA, Fernandes E, Bastos ML, Tavares MA, Carvalho F (2009). *Ecstasy-induced oxidative stress to adolescent rat brain mitochondria in vivo: influence of monoamine oxidase type A*. *Addiction Biology*, 14, 185–193.

Antoniou T, Tseng AL (2002). *Interactions between recreational drugs and antiretroviral agents*. *The Annals of Pharmacotherapy*, 36, 1598–1613.

Barr AM, Panenka WJ, MacEwan GW, Thornton AE, Lang DJ, Honer WG, Lecomte T (2006). *The need for speed: an update on methamphetamine addiction*. *J Psychiatry Neurosci*, 31(5), 301–31.

Benowitz NL (2008). *Clinical pharmacology of nicotine: implications for understanding, preventing, and treating tobacco addiction*. *Clin Pharmacol Ther*, 83(4), 531–541.

Camarasa J, Pubill D, Escubedo E (2006). *Association of caffeine to MDMA does not increase antinociception but potentiates adverse effects of this recreational drug*. *Brain Research*, 1111, 72–82.

Capela JP, Carmo H, Remião F, Bastos ML, Meisel A, Carvalho F (2009). *Molecular and cellular mechanisms of ecstasy-induced neurotoxicity: an overview*. *Mol Neurobiol*, 39, 210–271.

Carvalho M, Carmo H, Costa VM, Capela JP, Pontes H, Remião F, Carvalho F, Bastos ML (2012). *Toxicity of amphetamines: an update*. *Arch Toxicol*, 86, 1167-1231.

Carvalho M, Pontes H, Remiao F, Bastos ML, Carvalho F (2010). *Mechanisms underlying the hepatotoxic effects of ecstasy*. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 11(5), 476–495.

Chadwick IS, Curry PD, Linsley A, Freemont AJ, Doran B (1991). *Ecstasy, 3–4 methylenedioxymethamphetamine (MDMA), a fatality associated with coagulopathy and hyperthermia*. Journal of the Royal Society of Medicine, 84(6), 371.

Chen C, Biller J, Willing SJ, Lopez AM (2004). *Ischemic stroke after using over the counter products containing ephedra*. Journal of the Neurological Sciences, 217, 55–60.

Clemens KJ, McGregor IS, Hunt GE, Cornish JL (2007). *MDMA, methamphetamine and their combination: possible lessons for party drug users from recent preclinical research*. Drug and Alcohol Review, 26, 9–15.

Cole JC, Sumnall HR (2003). *Altered states: the clinical effects of Ecstasy*. Pharmacology & Therapeutics, 98, 35–58.

Copeland J, Dillon P, Gascoigne M (2006). *Ecstasy and the concomitant use of pharmaceuticals*. Addictive Behaviors, 31, 367–370.

Costa VM, Carvalho F, Bastos ML, Carvalho RA, Carvalho M, Remião F (2011) *Contribution of catecholamine reactive intermediates and oxidative stress to the pathologic features of heart diseases*. Curr Med Chem 18(15):2272–2314

Cunningham M (1997). *Ecstasy-induced rhabdomyolysis and its role in the development of acute renal failure*. Intensive Crit Care Nurs, 13(4), 216–223.

Dams R, De Letter EA, Mortier KA, Cordonnier JA, Lambert WE, Piette MHA, Van Calenbergh S, De Leenheer AP (2003). *Fatality due to combined use of the designer drugs MDMA and PMA: a distribution study*. Journal of Analytical Toxicology, 27, 318–322.

Daza-Losada M, Rodriguez-Arias M, Aguilar MA, Minarro J (2008). *Effect of adolescent exposure to MDMA and cocaine on acquisition and reinstatement of morphine-induced CPP*. Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry, 32, 701–709.

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*. Clin Pharmacokinet, 43(3), 157–185.

Doblin R, Greer G, Holland J, Jerome L, Mithoefer MC, Sessa B (2014). *A reconsideration and response to Parrott AC (2013) “Human psychobiology of MDMA or ‘Ecstasy’: an overview of 25 years of empirical research”*. Human Psychopharmacology Clin Exp, 29, 105–108.

DR - Diário da República (2012). *Decreto Legislativo Regional n.º 28/2012/M*. Diário da República, 1.ª série — N.º 207 — 25 de outubro de 2012.

Dreisbach AW, Lertora JJ (2003). *The effect of chronic renal failure on hepatic drug metabolism and drug disposition*. Semin Dial, 16(1), 45–50.

Ellis AJ, Wendon JA, Portmann B, Williams R (1996). *Acute liver damage and ecstasy ingestion*. Gut, 38, 454–458.

EMCDDA – European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2015). *Drug Profiles*. Retirado de: <http://www.emcdda.europa.eu/drug-profiles> acessado em Março de 2015.

EMCDDA – European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2012). *DRUID - Driving Under the Influence of Drugs, Alcohol and Medicine*.

Felton JS, Malfatti MA (2006). *What do diet-induced changes in phase I and II enzymes tell us about prevention from exposure to heterocyclic amines?* The Journal of Nutrition, 136, 2683S–2684S.

Filip M, Frankowska M, Jastrzębska J, Wydra K, Przegaliński E (2013). *Preclinical studies on comorbidity between depression and psychostimulant addiction*. Pharmacological Reports, 65, 1529-1534.

Fowler JS, Kroll C, Ferrieri R, Alexoff D, Logan J, Dewey SL, Schiffer W, Schlyer D, Carter P, King P, Shea C, Xu Y, Muench L, Benveniste H, Vaska P, Volkow ND (2007). *PET studies of d-methamphetamine pharmacokinetics in primates: comparison with l-methamphetamine and (-)-cocaine*. The Journal of Nuclear Medicine, 48(10), 1724–1732.

Freedman RR, Johanson CE, Tancer ME (2005). *Thermoregulatory effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in humans*. Psychopharmacology, 183, 248–256.

German CL, Fleckenstein AE, Hanson GR (2014). *Bath salts and synthetic cathinones: An emerging designer drug phenomenon*. Life Sciences, 97, 2–8.

Green AR, Mehan AO, Elliott JM, O’Shea E, Colado MI (2003). *The pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ‘ecstasy’)*. Pharmacological Reviews, 55(3), 463–508.

Greene SL, Kerr F, Braitberg G (2008). *Review article: amphetamines and related drugs of abuse*. Emergency Medicine Australasia, 20, 391–402.

Grunau BE, Wiens MO, Brubacher JR (2010). *Dantrolene in the treatment of MDMA-related hyperpyrexia: a systematic review*. CJEM, 12(5), 435–442.

Hahn I-H (2011). MDMA toxicity. Medscape Drugs, Diseases, & Procedures. Retirado de: <http://emedicine.medscape.com/article/821572-overview>

Haile CN, Kosten TR, Kosten TA (2009). *Pharmacogenetic treatments for drug addiction: cocaine, amphetamine and methamphetamine*. Am J Drug Alcohol Abuse, 35(3), 161–177.

Hall AP, Henry JA (2006). *Acute toxic effects of 'Ecstasy' (MDMA) and related compounds: overview of pathophysiology and clinical management*. British Journal of Anaesthesia, 96(6), 678–685.

Hamida SB, Plute E, Cosquer B, Kelche C, Jones BC, Cassel J-C (2008). *Interactions between ethanol and cocaine, amphetamine, or MDMA in the rat: thermoregulatory and locomotor effects*. Psychopharmacology, 197, 67–82.

Heal DJ, Smith SL, Gosden J, Nutt DJ (2013). *Amphetamine, past and present – a pharmacological and clinical perspective*. Journal of Pshycopharmacology, 27(6), 479-496.

Henry JA (1992). *Ecstasy and the dance of death*. British Medical Journal, 350, 5–6.

Henry JA, Jeffreys KJ, Dawling S (1992). *Toxicity and deaths from 3,4-methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy")*. The Lancet, 340, 384–387.

Hernández-López C, Farré M, Roset PN, Menoyo E, Pizarro N, Ortuño J, Torrens M, Camí J, de la Torre R (2002). *3,4-Methylenedioxymethamphetamine (ecstasy) and alcohol interactions in humans: psychomotor performance, subjective effects, and pharmacokinetics*. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 300(1), 236–244.

Hodgkins P, Shaw M, Coghill D, Hechtman L (2012) *Amfetamine and methylphenidate medications for attention-deficit/hyperactivity disorder: complementary treatment options*. Eur Child Adolesc Psychiatry, 21, 477–492.

Ioannides C (1999). *Effect of diet and nutrition on the expression of cytochromes P450*. Xenobiotica, 29(2), 109–154.

Ishigami A, Tokunaga I, Gotohda T, Kubo S-I (2003). *Immunohistochemical study of myoglobin and oxidative injury-related markers in the kidney of methamphetamine abusers*. *Legal Medicine*, 5, 42–48.

Ito H, Yeo K-K, Wijetunga M, Seto TB, Tay K, Schatz IJ (2009). *A comparison of Echocardiographic Findings in Young Adults With Cardiomyopathy: With and Without a History of Methamphetamine Abuse*. *Clin Cardiol*, 32(6), E18–E22.

Jaehne EJ, Salem A, Irvine RJ (2008). *The effect of long-term repeated exposure to 3,4-methylenedioxymethamphetamine on cardiovascular and thermoregulatory changes*. *Psychopharmacology*, 201, 161–170.

Jayaram-Lindstrom N, Konstenius M, Eksborg S, Beck O, Hammarberg A, Franck J (2008). *Naltrexone attenuates the subjective effects of amphetamine in patients with amphetamine dependence*. *Neuropsychopharmacology*, 33, 1856–1863.

Johnson EA, O’Callaghan JP, Miller DB (2002). *Chronic treatment with supraphysiological levels of corticosterone enhances D-MDMA-induced dopaminergic neurotoxicity in the C57BL/6 J female mouse*. *Brain Research*, 933, 130–138.

Johnson EA, O’Callaghan JP, Miller DB (2004). *Brain concentrations of d-MDMA are increased after stress*. *Psychopharmacology*, 173, 278–286.

Katsi V, Marketou M, Kallistratos MS, Tousoulis D, Makris T, Manolis AJ, Vardas P, Kallikazaros I (2013). *Phentermine and Topiramate Extended-Release for the Obesity: New Kids on the Block*. *Recent Patents on Cardiovascular Drug Discovery*, 8(1), 35-41.

Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ (2012). *Basic and Clinical Pharmacology, 12th edition*. McGraw Hill.

Kaye S, McKetin R, Duflou J, Darke S (2007). *Methamphetamine and cardiovascular pathology: a review of the evidence*. *Addiction*, 102, 1204–1211.

Kendrick WC, Hull AR, Knochel JP (1977). *Rhabdomyolysis and shock after intravenous amphetamine administration*. *Annals of Internal Medicine*, 86(4), 381–387.

Klein M, Kramer F (2004). *Rave drugs: pharmacological considerations*. *AANA Journal*, 72(1), 61–67.

Kraemer T, Maurer HH (2002) *Toxicokinetics of amphetamines: metabolism and toxicokinetic data of designer drugs, amphetamine, methamphetamine, and their N-alkyl derivatives*. *Ther Drug Monit* 24(2):277–289

Kuwayama K, Inoue H, Kanamori T, Tsujikawa K, Miyaguchi H, Iwata Y, Miyauchi S, Kamo N, Kishi T (2007). *Interactions between 3,4-methylenedioxymethamphetamine, methamphetamine, ketamine, and caffeine in human intestinal Caco-2 cells and in oral administration to rats*. *Forensic Science International*, 170, 183–188.

Liechti ME, Baumann C, Gamma A, Vollenweider FX (2000). *Acute psychological effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, “Ecstasy”) are attenuated by the serotonin uptake inhibitor citalopram*. *Neuropsychopharmacology*, 22(5), 513–521.

Lile JA, Babalonis S, Emurian C, Martin CA, Wermeling DP, Kelly TH (2011). *Comparison of the behavioral and cardiovascular effects of intranasal and oral d-amphetamine in healthy human subjects*. *J Clin Pharmacol*, 51(6), 888–898.

Mandell AJ, Morgan M (1970). *Amphetamine induced increase in tyrosine hydroxylase activity*. *Nature*, 227, 75–76.

McNamara R, Kerans A, O'Neill B, Harkin A (2006). *Caffeine promotes hyperthermia and serotonergic loss following coadministration of the substituted amphetamines, MDMA ('Ecstasy') and MDA ('Love')*. *Neuropharmacology*, 50, 69–80.

Mills EM, Rusyniak DE, Sprague JE (2004). *The role of the sympathetic nervous system and uncoupling proteins in the thermogenesis induced by 3,4-methylenedioxymethamphetamine*. *J Mol Med*, 82, 787–799.

Milroy CM, Clark JC, Forrest AR (1996). *Pathology of deaths associated with 'ecstasy' and 'eve' misuse*. *J Clin Path*, 49, 149–153.

Morley KC, Li KM, Hunt GE, Mallet PE, McGregor IS (2004). *Cannabinoids prevent the acute hyperthermia and partially protect against the 5-HT depleting effects of MDMA ('Ecstasy') in rats*. *Neuropharmacology*, 46, 954–965.

Musshoff F, Madea B (2012). *Driving Under the Influence of Amphetamine-Like Drugs*. *Journal of Forensic Sciences*, 57(2), 413-419.

Nakama H, Chang L, Fein G, Shimotsu R, Jiang CS, Ernst T (2011). *Methamphetamine users show greater than normal age-related cortical gray matter loss*. *Addiction*, 106(8), 1474–1483.

Oesterheld JR, Armstrong SC, Cozza KL (2004). *Ecstasy: pharmacodynamics and pharmacokinetic interactions*. *Psychosomatics*, 45, 84–87.

Parkinson A, Mudra DR, Johnson C, Dwyer A, Carroll KM (2004). *The effects of gender, age, ethnicity, and liver cirrhosis on cytochrome P450 enzyme activity in human liver microsomes and inducibility in cultured human hepatocytes*. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 199, 193–209.

Parrott AC (2006). *MDMA in humans: factors which affect the neuropsychobiological profiles of recreational ecstasy users, the integrative role of bioenergetic stress*. Journal of Psychopharmacology, 20(2), 147–163.

Parsons JT, Kelly BC, Wells BE (2006). *Differences in club drug use between heterosexual and lesbian/bisexual females*. Addict Behav, 31(12), 2344–2349.

Patel MM, Belson MG, Longwater AB, Olson KR, Miller MA (2005). *Methylenedioxymethamphetamine (ecstasy)-related hyperthermia*. J Emerg Med, 29(4), 451–454.

PGDL – Procuradoria-Geral Distrital de Lisboa (2011). *Regime Jurídico do Consumo de Estupefacientes*. Lei n.º 30/2000, de 29 de Novembro (versão atualizada pelo DL n.º 114/2011, de 30 de Novembro).

PGDL – Procuradoria-Geral Distrital de Lisboa (2013a). *Código da Estrada*. DL n.º 114/94, de 03 de Maio (versão atualizada pelo Lei n.º 72/2013, de 3 de setembro).

PGDL – Procuradoria-Geral Distrital de Lisboa (2013b). *Prevenção e proteção contra a publicidade e comércio das novas substâncias psicoativas*. DL n.º 54/2013, de 17 de Abril.

PGDL – Procuradoria-Geral Distrital de Lisboa (2013c). *Lista de novas substâncias psicoativas*. Portaria n.º 154/2013, de 17 de Abril.

PGDL – Procuradoria-Geral Distrital de Lisboa (2014). *Legislação de Combate à Droga*. DL n.º 15/93, de 22 de Janeiro (versão atualizada pelo Lei n.º 77/2014, de 11 de Novembro).

Renton KW (2005). *Regulation of drug metabolism and disposition during inflammation and infection*. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 1(4), 629–640.

Roiser JP, Cook LJ, Cooper JD, Rubinsztein DC, Sahakian BJ (2005). *Association of a functional polymorphism in the serotonin transporter gene with abnormal emotional processing in ecstasy users*. *Am J Psychiatry*, 162(3), 609–612.

Salisbury AL, Ponder KL, Padbury JF, Lester BM (2009). *Fetal Effects of Psychoactive Drugs*. *Clin Perinatol*, 36(3), 595–619.

Schechter MD (1998). *'Candyflipping': synergistic discriminative effect of LSD and MDMA*. *European Journal of Pharmacology*, 341, 131–134.

Schifano F (2004). *A bitter pill. Overview of ecstasy (MDMA, MDA) related fatalities*. *Psychopharmacology*, 173, 242–248.

Scholey AB, Parrott AC, Buchanan T, Heffernan TM, Ling J, Rodgers J (2004). *Increased intensity of Ecstasy and polydrug usage in the more experienced recreational Ecstasy/MDMA users: a WWW study*. *Addictive Behaviors*, 29, 743–752.

Schwartz DL, Mitchell AD, Lahna DL, Lubner HS, Huckans MS, Mitchell SH, Hoffman WF (2010). *Global and local morphometric differences in recently abstinent methamphetamine-dependent individuals*. *NeuroImage*, 50(4), 1392–1401.

Segura M, Farre M, Pichini S, Peiró AM, Roset PN, Ramírez A, Ortuño J, Pacifici R, Zuccaro P, Segura J, de la Torre R (2005). *Contribution of cytochrome P450 2D6 to 3,4-methylenedioxymethamphetamine disposition in humans: use of paroxetine as a metabolic inhibitor probe*. *Clin Pharmacokinet*, 44(6), 649–660.

Shulgin AT (1986). *The background and chemistry of MDMA*. *Journal of Psychoactive Drugs*, 18(4), 291–304.

SICAD – Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências (2013). *NATIONAL REPORT (2012 data) TO THE EMCDDA*.

Sitte HH, Freissmuth M (2010). *The reverse operation of Na⁺/Cl⁻-coupled neurotransmitter transporters: why amphetamines take two to tango*. Journal of Neurochemistry, 112, 340–355.

Soni MG, Carabin IG, Griffiths JC, Burdock GA (2004). *Safety of ephedra: lessons learned*. Toxicol Lett, 150(1), 97–110.

Stuerenburg HJ, Petersen K, Bäumer T, Rosenkranz M, Buhmann C, Thomasius R (2002). *Plasma concentrations of 5-HT, 5-HIAA, norepinephrine, epinephrine and dopamine in ecstasy users*. Neuroendocrinology Letters, 23, 259–261.

Sulzer D, Sonders MS, Poulsen NW, Galli A (2005). *Mechanisms of neurotransmitter release by amphetamines: a review*. Progress in Neurobiology, 75, 406–433.

Sylvester AL, Agarwala B (2012). *Acute myocardial infarction in a teenager due to adderall XR*. Pediatr Cardiol, 33(1), 155–157.

Tancer M, Johanson C-E (2007). *The effects of fluoxetine on the subjective and physiological effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in humans*. Psychopharmacology, 189, 565–573.

Thompson MR, Li KM, Clemens KJ, Gurtman CG, Hunt GE, Cornish JL, McGregor IS (2004a). *Chronic fluoxetine treatment partly attenuates the long-term anxiety and depressive symptoms induced by MDMA ('Ecstasy') in rats*. Neuropsychopharmacology, 29, 694–704.

Thompson PM, Hayashi KM, Simon SL, Geaga JA, Hong MS, Sui Y, Lee JY, Toga AW, Ling W, London ED (2004b). *Structural abnormalities in the brains of human subjects who use methamphetamine*. The Journal of Neuroscience, 24(26), 6028–6036.

Trivedi MH, Cutler AJ, Richards C, Lasser R, Geibel BB, Gao J, Sambunaris A, Patkar AA (2013). *A Randomized Controlled Trial of the Efficacy and Safety of Lisdexamfetamine Dimesylate as Augmentation Therapy in Adults With Residual Symptoms of Major Depressive Disorder After Treatment With Escitalopram*. *J Clin Psychiatry*, 74(8), 802-809.

Tyner EA, Fremouw WJ (2008). *The relation of methamphetamine use and violence: A critical review*. *Aggression and Violent Behavior*, 13, 285–297.

UNODC – United Nations Office on Drugs and Crime (2014). *World Drug Report 2014*.

Uys JD, Niesink RJ (2005). *Pharmacological aspects of the combined use of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ecstasy) and gamma-hydroxybutyric acid (GHB): a review of the literature*. *Drug Alcohol Rev*, 24(4), 359–368.

Veldstra JL, Brookhuis KA, Waard D, Molmans BHW, Verstraete AG, Skopp G, Jantos R (2012). *Effects of alcohol (BAC 0.5‰) and ecstasy (MDMA 100 mg) on simulated driving performance and traffic safety*. *Psychopharmacology*, 222, 377-390.

Volkow ND, Fowler JS, Wang G-J, Shumay E, Telang F, Thanos PK, Alexoff D (2010). *Distribution and Pharmacokinetics of Methamphetamine in the Human Body: Clinical Implications*. *PLoS ONE*, 5(12), e15269.

Walker-Batson D (2013) *Amphetamine and post-stroke rehabilitation: indications and controversies*. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, 49(2), 251-260.

Walker-Batson D, Curtis S, Natarajan R, Ford J, Dronkers N, Salmeron E, Lai J, Unwin H (2001). *A Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Use of Amphetamine in the Treatment of Aphasia*. *Stroke*, 32, 2093-2098.

Whelan KR, Dargan PI, Jones AL, O'Connor N (2004). *Atypical antipsychotics not recommended for control of agitation in the emergency department*. Emerg Med J, 21(5), 649.

Wiley JL, Evans RL, Grainger DB, Nicholson KL (2008). *Age dependent differences in sensitivity and sensitization to cannabinoids and 'club drugs' in male adolescent and adult rats*. Addict Biol, 13(3–4), 277–286.

Willson MC, Wilman AH, Bell EC, Asghar SJ, Silverstone PH (2004). *Dextroamphetamine causes a change in regional brain activity in vivo during cognitive tasks: a functional magnetic resonance imaging study of blood oxygen level-dependent response*. Biol Psychiatry, 56(4), 284–291.

Woo TM, Hanley JR (2013). *"How High Do They Look?": Identification and Treatment of Common Ingestions in Adolescents*. Journal of Pediatric Health Care, March/April 2013, 27(2), 135-144.

Wyeth RP, Mills EM, Ullman A, Kenaston MA, Burwell J, Sprague JE (2009). *The hyperthermia mediated by 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, Ecstasy) is sensitive to sex differences*. Toxicology and Applied Pharmacology, 235, 33–38.

Yeo K-K, Wijetunga M, Ito H, Efird JT, Tay K, Seto TB, Alimineti K, Kimata C, Schatz IJ (2007). *The association of methamphetamine use and cardiomyopathy in young patients*. The American Journal of Medicine, 120, 165–171.